



Universidad Autónoma
de Madrid



Título de la tesis:

**“Estudio de dinámica respiratoria durante la estabilización y
reanimación al nacimiento en menores de 32 semanas de
gestación”**

Nombre del Autor:

Gonzalo Zeballos Sarrato



MADRID 2019

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
Programa de Doctorado en Medicina y Cirugía



Departamento de Pediatría.

Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid.

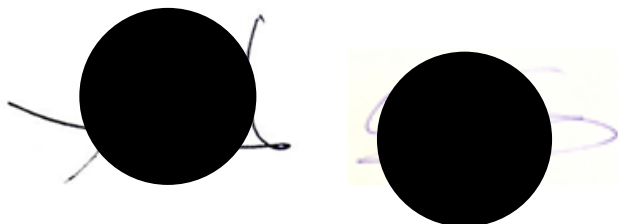
“Estudio de dinámica respiratoria durante la estabilización y reanimación al nacimiento en menores de 32 semanas de gestación”

Autor: Gonzalo Zeballos Sarrato, licenciado en Medicina y Cirugía

Director: Prof. Manuel Sánchez Luna

Tutor: Prof. Juan Casado Flores

Madrid



AUTORIZACIÓN PARA LA PRESENTACIÓN DE TESIS DOCTORAL



SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE DEFENSA DE LA TESIS DOCTORAL

D.

Nombre Gonzalo **Apellidos** Zeballos Sarrato
D.N.I. / Pasaporte 04599726W

Domicilio:

Población Madrid **Provincia** Madrid **País** España **Calle** Embajadores Nº 278 **Puerta** 2ªA
Código Postal 28045
Tfno. 605569749 **Correo electrónico** gonzesa@hotmail.com

Siendo su Director/a de Tesis:

Dr. Manuel Sánchez Luna

Siendo su Tutor/a: (en su caso)

Dr. Juan Casado Flores

Título de la Tesis: "Estudio de dinámica respiratoria durante la estabilización y reanimación al nacimiento en menores de 32 semanas de gestación".

La tesis está sometida a procesos de confidencialidad: SÍ ☐ NO ☒

La tesis se presenta como compendio de publicaciones: SÍ ☐ NO ☒

Programa de doctorado en el que está matriculado: en Medicina y Cirugía.

Facultad / Escuela de Medicina y Cirugía.

SOLICITA que a la vista de la documentación aportada sea admitida a trámite de autorización a defensa la adjunta Tesis Doctoral

Madrid, a 11 de junio de 2020

Fdo.

RESOLUCION DE PRESENTACIÓN DE TESIS DOCTORAL

INFORME DEL DIRECTOR DE TESIS Y RATIFICACIÓN RAZONADA DEL TUTOR
PARA LA DEFENSA DE LA TESIS.

**INFORME DEL DIRECTOR DE TESIS PARA LA AUTORIZACIÓN DE DEFENSA
DE TESIS DOCTORAL**

(Doctoral Thesis Supervisor's report to dissertation authorization)

(En el caso de existir más de un director de la tesis doctoral, deberá presentarse un Informe de cada uno de los co-directores)

(In case of more than one Thesis Supervisor, a report of each one must be submitted)

D. Manuel Sánchez Luna.

(Thesis Supervisor's name and surname)

Director de la tesis doctoral de D. Gonzalo Zeballos Sarrato.

(PhD Candidate's name and surname)

informa favorablemente la solicitud de autorización de defensa de la tesis doctoral con el

Título *(Title of the PhD Dissertation)*: "Estudio de dinámica respiratoria durante la estabilización y reanimación al nacimiento en menores de 32 semanas de gestación",

presentada por dicho/a doctorando/a.

(favorably reports on the application for dissertation authorization submitted for the PhD Candidate)

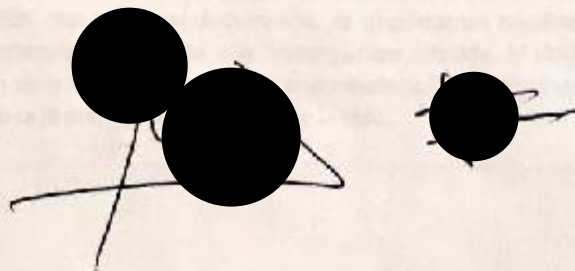
Programa de Doctorado *(Doctoral program)*: en Medicina y Cirugía.

La tesis está sometida a procesos de confidencialidad: SÍ ☐ NO ☒

(Thesis is under confidentiality procedures: Yes / No)

La tesis se presenta como compendio de publicaciones: SÍ ☐ NO ☒

(Thesis is submitted as a compendium of publications: Yes / No)

Handwritten signature and stamp. The signature is written in black ink and appears to be "G. Zeballos Sarrato". There are two large black circular stamps over the signature, and a smaller black circular stamp to the right.

(Rellenar solo en el caso de que la tesis se presente como compendio de publicaciones):
(To fill in only in case that thesis is submitted as a compendium of publications):

Se autoriza la presentación de la tesis como compendio de publicaciones: SÍ ☐ NO ☐
(Authorizing the submission of the thesis as a compendium of publications: Yes /No)

Fecha 1
(Date):

Firma
(Signature)

(En el caso de que se trate de directores no vinculados al programa de doctorado cursado por el doctorando, se incluirá a continuación la ratificación razonada del tutor)
(In case of Thesis Supervisors not related to the doctoral program followed by the PhD Candidate, a Thesis Advisor's ratification must be submitted)



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

OBJETIVO

Investigar si el uso de un monitor de función respiratoria (MFR) para visualizar los volúmenes corrientes (V_t) y las curvas de flujo administrados durante la ventilación con presión positiva no invasiva (VPP) en el paritorio, reduce la variabilidad de V_t , los $V_t > 6$ ml/kg y con ellos, la necesidad de administración de surfactante y ventilación mecánica invasiva durante las primeras 72 horas después del nacimiento de prematuros <32 semanas de edad gestacional (EG).

DISEÑO DEL ESTUDIO

Los recién nacidos <32 semanas de gestación ($n = 106$) que requirieron VPP no invasiva se monitorizaron con un MFR al nacimiento y se asignaron al azar a visible ($n = 54$) o enmascarado ($n = 52$). Los valores de dinámica respiratoria y pulmonar se registraron durante los primeros 10 minutos después del nacimiento. Posteriormente se realizó un análisis secundario que estratificó a los pacientes según la EG (<28 , $28-29 + 6$ o ≥ 30 semanas de gestación).

RESULTADOS

El V_t espiratoria medio durante las insuflaciones fue mayor en el grupo enmascarado (7 ml/kg) que en el grupo visible (5,8 ml/kg; $p.001$), igual que en la presión inspiratoria máxima (PIP) administrada (21.5 vs 19.7 cmH₂O; $p < .001$). En consecuencia, el volumen por minuto fue mayor en el grupo enmascarado (256 frente a 214 ml/kg/min; $p < .001$), sin diferencias en la frecuencia respiratoria. Estas diferencias fueron mayores en los pacientes con EG menores de 30 semanas de gestación. No hubo diferencia en la necesidad de administración de surfactante o intubación durante las primeras 72 horas de edad en ambos grupos.

CONCLUSIÓN

El uso de un MFR en paritorio evita el uso de V_t y PIP elevados durante la asistencia respiratoria con insuflaciones, principalmente en los recién nacidos más inmaduros, pero sin otros efectos a corto plazo.

RESUME

OBJECTIVE

To investigate if the use of a Respiratory Function Monitor (RFM) to visualize tidal volumes (Vt) and curves of respiratory flow during noninvasive positive pressure ventilation (PPV) in the delivery room (DR) reduces Vt variability, Vt > 6 ml/kg and with them, the need of surfactant administration and invasive mechanical ventilation during the first 72 hours after the birth of premature babies <32 weeks of gestational age (GA).

STUDY DESIGN

Infants <32 weeks' GA (n=106) requiring noninvasive PPV were monitored with a RFM at birth and randomized to visible (n=54) or masked (n=52) display on RFM. Pulmonary data were recorded during the first 10 minutes after birth. Secondary analysis stratified patients by GA (<28, 28- 29+6 or ≥30 weeks).

RESULTS

Median expiratory Vt during inflations were greater in the masked group (7 ml/kg) than in the visible group (5.8 ml/kg; p.001) same as peak inflation pressure (PIP) administered (21.5 vs 19.7 cmH₂O; p<.001). Consequently, minute volumes were greater in the masked group (256 vs 214 ml/kg/min; p<.001), with no differences in respiratory rate. These differences were higher in those <30 weeks' GA. There was no difference in the need of surfactant administration or intubation during the first 72 hours of age.

CONCLUSION

Using a RFM in the DR prevents the use of large Vt and PIP during respiratory support inflations, mostly in the more immature newborn infants, but with no other short term effects.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Sánchez Luna, Manuel, que me dio ojos en este y muchos estudios clínicos y me enseñó a caminar hacia la investigación disfrutándola. Por cuidarme, por cuidar a mi hija, por comprenderme y muchas veces explicarme como pueden ser los caminos que puedo escoger.

Al incombustible y siempre generoso Dr. Juan Casado Flores, ejemplo de dedicación y entusiasmo por la pediatría y la vida.

A María, sin ti, nada es posible y haces todo posible. Generas toda lo maravilloso de nuestro mundo y nos lo regalas con esa fluidez y facilidad que solo tu bondad, cariño y amor puede crear. Por tu belleza inocente y natural.

A mis pequeños, mis viditas, mis amores, mis hijitos, Gael, Daniela y Helena, por cada sonrisa, complicidad, beso que nos regalan. Tal es la felicidad que desprenden, que convierten cualquier esfuerzo en acto de amor. Por ese entusiasmo que generáis en mi corazón y que llena todo.

A mis padres; mamá siempre enérgica, llena de cariño, con una fuerza que pide una mano cerca; y mi padre siempre tan presente, bondadoso, de quien siempre estaré orgulloso, enamorado, y a quien siempre desearía parecerme. Por cada caricia que transmitía tranquilidad, sosiego, confianza...mucho amor. Ese que te llevaste, el que generaste cuando nos cuidabas y el que nos dejás e intentamos tocar cada día.

A mis hermanas y hermano, mi familia, quienes siempre me han sufrido y comprendido entre sonrisas, bromas y refunfuños. Porque somos fuertes y estamos unidos, así nos cuidaron y nos mimaron.

A Meren y Justo, porque nos dan su tiempo y cariño en forma de tiernos abuelos.

A todas mis compañeras, con las que camino durante largas y difíciles horas, porque las transforman en amistad y aprendizaje.

Todos, todas, habéis hecho posible hoy.

ÍNDICE

ÍNDICE

1	LISTADO DE ABREVIATURAS	21
2	INTRODUCCIÓN	25
2.1	Antecedentes y contexto.	26
2.1.1	¿Qué es el monitor de función respiratoria?	30
2.1.2	Eventos adversos: fuga, obstrucción.....	33
2.1.3	Volúmenes corrientes y sobredistensión pulmonar.	36
2.2	Estado actual.	40
3	JUSTIFICACIÓN	46
4	OBJETIVOS	48
5	HIPÓTESIS	49
6	MATERIAL Y MÉTODOS	52
6.1	Diseño del estudio.....	52
6.1.1	Ensayo clínico controlado aleatorizado.	52
6.1.2	Criterios de inclusión.....	53
6.1.3	Criterios de exclusión.	53
6.1.4	Descripción del procedimiento: metodología.....	55

6.1.5 Tamaño muestral.	60
6.1.6 Experiencia previa del Grupo de Investigación	62
6.2 Formulario de recogida de datos	62
6.2.1 Variables demográficas	62
6.2.2 Variables prenatales.....	63
6.2.3 Variables clínicas postnatales en paritorio	64
6.2.4 Variables de evolución analizadas.	69
6.3 Análisis estadístico.	72
6.4 Consideraciones éticas.	73
6.5 Financiación.....	74
6.6 Búsqueda de recursos bibliográficos y documentación.....	74
7 RESULTADOS.....	78
7.1 Variables demográficas	78
7.2 Variables prenatales.....	78
7.3 Variables clínicas postnatales en paritorio	79
7.4 Objetivo primario: volumen pulmonar corriente.....	81
7.5 Objetivos secundarios de función pulmonar	88

7.6 Objetivos secundarios de evolución.	94
7.6.1 Intervenciones en paritorio y UCIN.....	94
7.6.2 Morbimortalidad (tabla 18).	95
7.7 Revisión sistemática y meta-análisis	97
8 DISCUSIÓN.....	108
8.1 Objetivos primarios	109
8.1.1 Optimización de la sujeción y del posicionamiento de la mascarilla	109
8.1.2 Volúmenes pulmonares administrados	111
8.2 Objetivos secundarios	115
8.2.1 Variables clínicas postnatales en paritorio	115
8.2.2 Variables clínicas postnatales en UCIN	119
8.2.3 Necesidad de surfactante en las primeras 72 horas de vida.	120
8.2.4 Necesidad de intubación en las primeras 72 horas de vida.....	121
8.2.5 DBP y evolución respiratoria.....	121
8.2.6 Evolución neurológica.	122
8.2.7 Mortalidad.....	123
8.3 Revisión sistemática y meta-análisis.	123

9	FORTALEZAS Y LIMITACIONES.....	128
9.1	Fortalezas	128
9.2	Limitaciones	129
10	CONCLUSIONES.....	134
11	ÍNDICE DE FIGURAS	138
12	ÍNDICE DE TABLAS	141
13	BIBLIOGRAFÍA	146
14	ANEXOS	162
	Anexo 1. Manejo respiratorio en paritorio.	162
	Anexo 2. Manejo respiratorio en la unidad.	163
	Anexo 3. Dictamen del Comité Ético de Investigación.....	164
	Anexo 4. Estrategia de búsqueda bibliográfica.....	165
15	Publicaciones relacionadas con el trabajo de Investigación.....	168

LISTADO DE ABREVIATURAS

1 LISTADO DE ABREVIATURAS

CPAPn	Presión de distensión continua nasal
CIR	Crecimiento intrauterino restringido
CO ₂ et	Dióxido de carbono expirado
DAP	Ductus arterioso persistente
DBP	Displasia broncopulmonar
DBP 2-3	Displasia broncopulmonar grado 2-3: Moderada-Severa
DBP 3	DBP grado 3: severa
ddv	Días de vida desde el nacimiento
DS	Desviación estándar
EG	Edad gestacional
EPM	Edad postmenstrual
FiO ₂	Fracción inspirada de oxígeno
hdv	Horas de vida desde el nacimiento
HIV	Hemorragia intraventricular
IC	Intervalo de confianza
IOT	Intubación orotraqueal
LISA	Administración menos invasiva de surfactante (Less invasive surfactant administration)
NEC	Enterocolitis necrotizante
PEEP	Presión positiva al final de la espiración
PIP	Presión inspiratoria pico
PMVA	Presión media en la vía aérea
RIC	Rango intercuartílico
SDR	Síndrome de distrés respiratorio
SL-ANE	Supervivencia libre de afectación neurológica ecográfica
SL-DBP	Supervivencia libre de DBP 2-3
SL-DBP 3	Supervivencia libre de DBP 3
SpO ₂	Saturación de oxígeno
TET	Tubo endotraqueal
VM	Volumen minuto
VMI	Ventilación mecánica invasiva
VMNI	Ventilación mecánica no invasiva
VPPI	Ventilación con presión positiva intermitente no invasiva
Vt	Volumen tidal/corriente
Vti	Volumen tidal/corriente inspiratorio
Vte	Volumen tidal/corriente espirado

INTRODUCCIÓN

2 INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 6-10% de todos los recién nacidos a nivel mundial requieren asistencia respiratoria al nacer⁽¹⁾. En torno al 90% de estos recién nacidos responden bien a las primeras maniobras de estabilización como estimulación, calentamiento y succión al momento del parto⁽¹⁻⁴⁾. El 10% restante puede necesitar intervenciones adicionales que involucren maniobras de reanimación. En cuanto a los bebés prematuros de menos de 32 semanas de edad gestacional (EG), el porcentaje de los que requiere estabilización respiratoria en el momento de la transición al nacer será mayor, pudiendo llegar al 50%. Al nacer, los pulmones de los recién nacidos extremadamente prematuros son especialmente susceptibles a las lesiones porque son estructuralmente inmaduros, deficientes en surfactante, llenos de líquido y no están sostenidos por una pared torácica rígida⁽⁵⁾.

Para que esa estabilización respiratoria durante la reanimación sea exitosa, es fundamental una adecuada ventilación y establecer una adecuada capacidad residual funcional para facilitar el intercambio de gases e inicio de la respiración espontánea^(5,6). Esa transición se realiza con soporte respiratorio no invasivo, administrando una presión continua en las vías respiratorias (CPAP) y ventilación con presión positiva intermitente (VPPI)^(4,7-11). Por lo tanto las directrices internacionales indican el uso de ventilación con presión positiva (VPP) en cualquier recién nacido prematuro que no respira espontáneamente después de nacimiento⁽¹²⁻¹⁵⁾, estableciendo y fijando la presión de inspiración máxima o pico (PIP) asumiendo o presuponiendo que proporcionará volúmenes corrientes adecuados (V_t)^(16,17). El problema es que habitualmente no se mide el V_t , por lo que no se corrige el pico de presión para optimizar la ventilación y prevenir el daño pulmonar. Esta asistencia debería optimizarse desde las primeras respiraciones en la sala de partos proporcionando estrategias de protección pulmonar de la misma forma que se han proporcionado en el unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN) durante la

ventilación de pacientes intubados^(18,19). Además, frecuentes eventos adversos pueden dificultar o disminuir la eficacia de esa ventilación, con el consecuente empeoramiento en el pronóstico del recién nacido⁽²⁰⁾.

2.1 Antecedentes y contexto.

La prematuridad es una de las causas más frecuentes de ingreso en las unidades neonatales. La incidencia de partos prematuros ha ido aumentando a lo largo de los años, siendo en nuestro medio del 6,40% (INE 2020)⁽²¹⁾ y alcanzando cifras de hasta un 10% en EEUU⁽²²⁾ (Figura 1). El manejo y cuidado del paciente prematuro ha mejorado considerablemente en los últimos años lo que ha repercutido en un claro aumento en su supervivencia, especialmente la de los pacientes más inmaduros⁽²³⁾ (Figura 2).

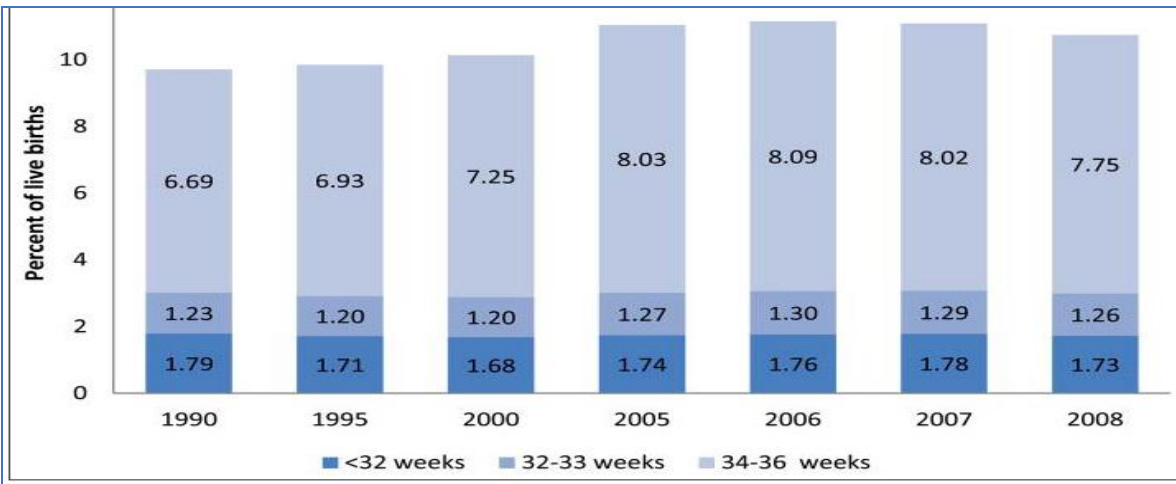


Figura 1. Partos prematuros en EEUU 1990-2008. Con permiso de Shapiro-Mendoza, C. K. and E. M. Lackritz (2012), "Epidemiology of late and moderate preterm birth." *Semin Fetal Neonatal Med* 17⁽²²⁾: 120-125.

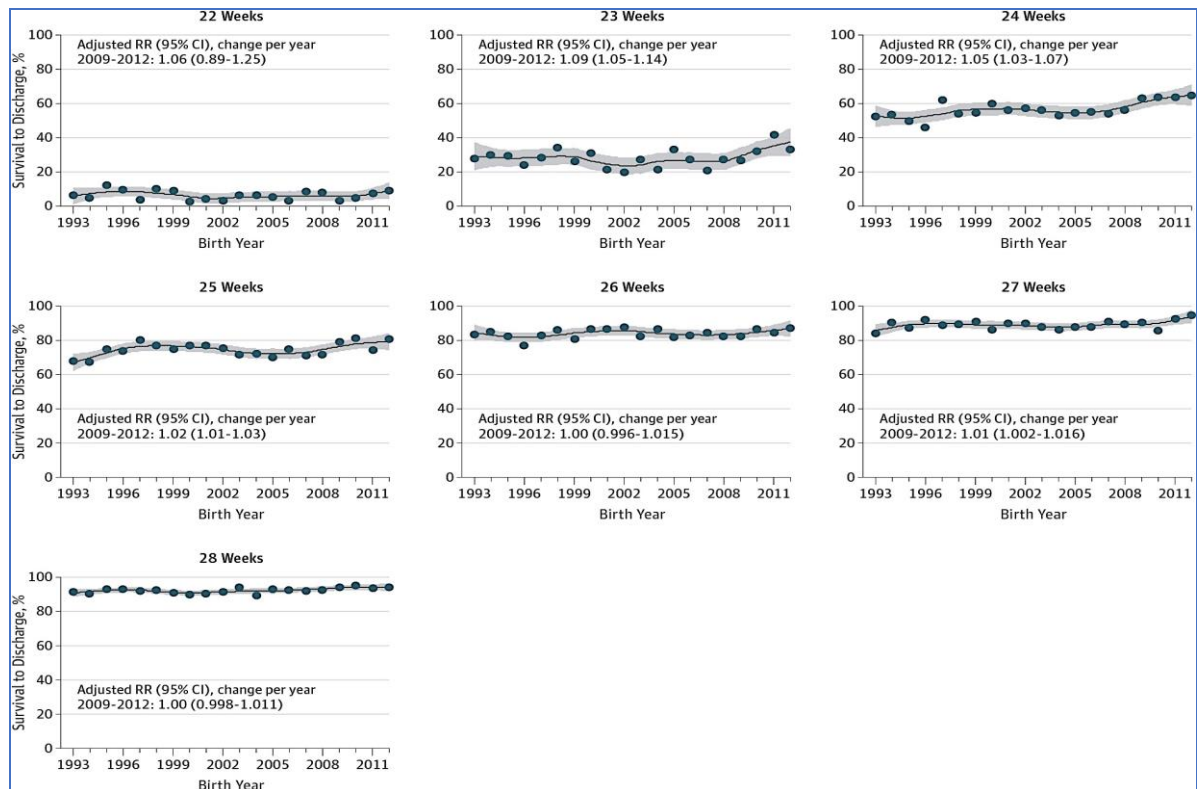


Figura 2. Supervivencia al alta por semanas de edad gestacional y año. Adaptado de Stoll, Hansen⁽²³⁾.

Esto pone de manifiesto un aumento en la morbilidad secundaria a la prematuridad, siendo la displasia broncopulmonar (DBP) la patología que más ha aumentado su incidencia (Figura 3).

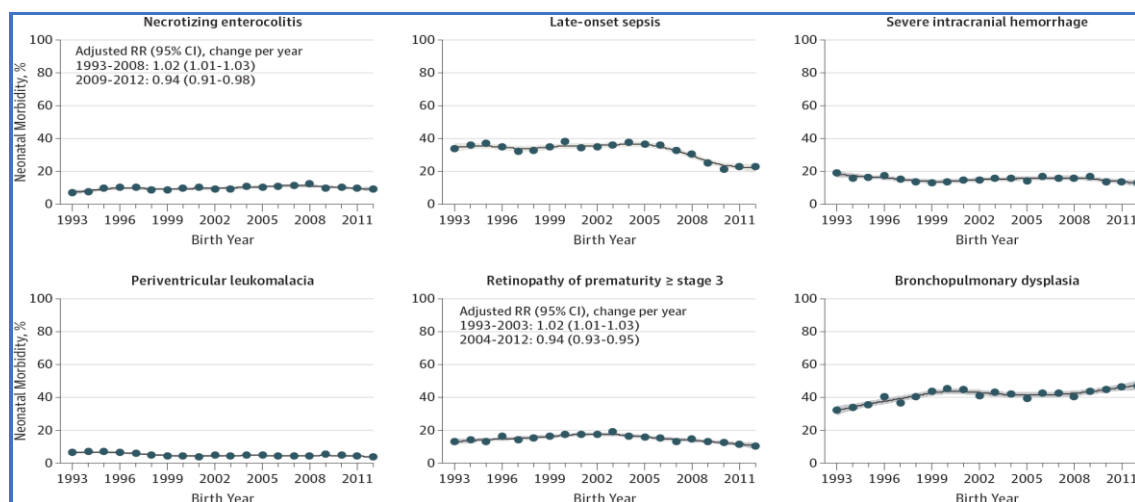


Figura 3. Morbilidades por edad gestacional y año. Adaptado de Stoll, Hansen⁽²³⁾.

Antes del nacimiento, el feto depende de la placenta para el intercambio de gases. Mediante respiraciones espontáneas inmediatamente después del nacimiento, los recién nacidos aclaran el líquido pulmonar y lo reemplaza con aire. De esta forma se establece gradualmente una capacidad residual funcional para lograr el intercambio de gases^(5,6,10,24,25). La mayoría de los bebés comienzan a respirar independientemente dentro de los 30 segundos posteriores al nacimiento^(26,27). Cuando los recién nacidos no pueden iniciar la respiración espontánea las recomendaciones en reanimación neonatal describen varios pasos para apoyar la transición. Estos incluyen proporcionar calor y secar al bebé para mantener normotermia, permeabilizar vía aérea solo si hay obstrucción por secreción, si es necesario usando succión y estimulando al bebé para iniciar la respiración espontánea. La mayoría de estos bebés responden al secado y estimulación^(2,3) aunque se ha recomendado el uso de PEEP-CPAP mediante diferentes estrategias de forma profiláctica para favorecer el establecimiento del volumen residual funcional⁽²⁸⁻³⁰⁾. Si no tienen éxito, el equipo clínico debe iniciar VPPI con una máscara facial y un dispositivo de ventilación. Con un dispositivo de pieza en T, la VPPI se administra una PEEP y PIP predeterminada con un nivel más preciso^(16,31-37). Alrededor del 3-6% de los recién nacidos requieren asistencia respiratoria y el 0,1% necesita compresión torácica y/o epinefrina⁽¹⁾.

Para los recién nacidos prematuros, el número de los que requieren asistencia respiratoria aumenta al 50%^(2,38). Cuando los recién nacidos prematuros no pueden respirar de forma adecuada inmediatamente al nacimiento, es importante aplicar VPP de forma adecuada en la sala de partos y esto depende de una buena técnica de máscara facial. La VPP administrada a través de una máscara facial sigue siendo la piedra angular del soporte respiratorio al nacer y por lo tanto, de una reanimación neonatal exitosa^(3,12,14). El objetivo de VPP es establecer una capacidad residual funcional, entregar un V_t apropiado, lograr un intercambio de gases efectivo y estimular la respiración espontánea, mientras se minimiza la lesión pulmonar y cerebral^(6,39-44).

Aunque en los últimos años, se han optimizado técnicas de VPPI, normalmente no hay información sobre el Vt administrado, el cual que puede ser variable. Las pautas sugieren que, durante la VPP, su efectividad y por tanto la idoneidad del Vt entregado, se evalúa clínicamente por la presencia de un aumento frecuencia cardíaca (FC)⁽⁴⁵⁾ y con los movimientos de la pared torácica^(3,12,14). Durante la VPP, se elige una presión de inspiración establecida con el supuesto de que esto entregará un Vt apropiado^(16,34). El Vt administrado no se mide rutinariamente y, por lo tanto, la presión de la vía aérea no se ajusta en consecuencia^(16,17,46). Sin embargo, la PIP requerida para administrar un Vt apropiado variará según la edad gestacional, el estado de la enfermedad, el modo de parto y el grado de aireación pulmonar⁽⁵⁾. Confiar en un pico fijo de presión inspiratoria y una evaluación subjetiva de un aumento en la frecuencia cardíaca y el movimiento de la pared torácica pueden provocar una ventilación insuficiente o excesiva^(16,17,20,34). Usando un simulador de pulmón, Kattwinkel y col. demostraron que el asistente se ajustó a los cambios de distensibilidad/compliance más rápido cuando se visualizaba el Vt que con la presión. Esto contrasta con los cuidados desarrollados en la ventilación neonatal en las UCINs, donde la ventilación es guiada por la función respiratoria mediante monitores integrados en todos los ventiladores modernos, ventilando con garantía de volumen⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾.

Otro de los principales problemas de la ventilación con máscara es que es muy subjetivo con falta de retroalimentación directa y, no es raro, que el reanimador no se dé cuenta de que su técnica no es satisfactoria. Datos de diferentes estudios han demostrado que la monitorización del Vt y la fuga alrededor de la máscara o el tubo endotraqueal, permite al reanimador identificar el problema y ajustar su técnica para reducir la fuga y administrar un Vt adecuado, evitando el volumen corriente excesivo^(16,39,50-58).

2.1.1 ¿Qué es el monitor de función respiratoria?

El monitor de función respiratoria, (NM3, Philips Respironics ®, Eindhoven, TheNetherlands) utiliza un sensor de flujo de presión diferencial de tamaño neonatal y con capnografía *mainstreim*, con un espacio muerto bajo (aproximadamente 0.5-0.8 ml), colocado entre el dispositivo de ventilación y la máscara facial o tubo endotraqueal (TET) para medir y mostrar de forma continua en una pantalla datos en curvas de función respiratoria como: presiones en la vía aérea, flujo de gas, el Vt inspiratorio y espiratorio, y dióxido de carbono espirado ($\text{CO}_{2\text{et}}$)^(20,52) (figura 4 y 5). El monitor además puede medir y mostrar, de forma continua, en valor numérico, la PIP, la PEEP, volumen minuto espirado, frecuencia respiratoria, cálculos no invasivos de VCO_2 , y espacio muerto anatómico y fisiológico⁽⁵²⁾. Además, puede medir con un sensor de pulsioximetría la saturación de oxígeno. El uso del MFR se describió inicialmente durante simulación neonatal^(54,59-62), reanimación^(52,53) o transporte neonatal⁽⁶³⁾.

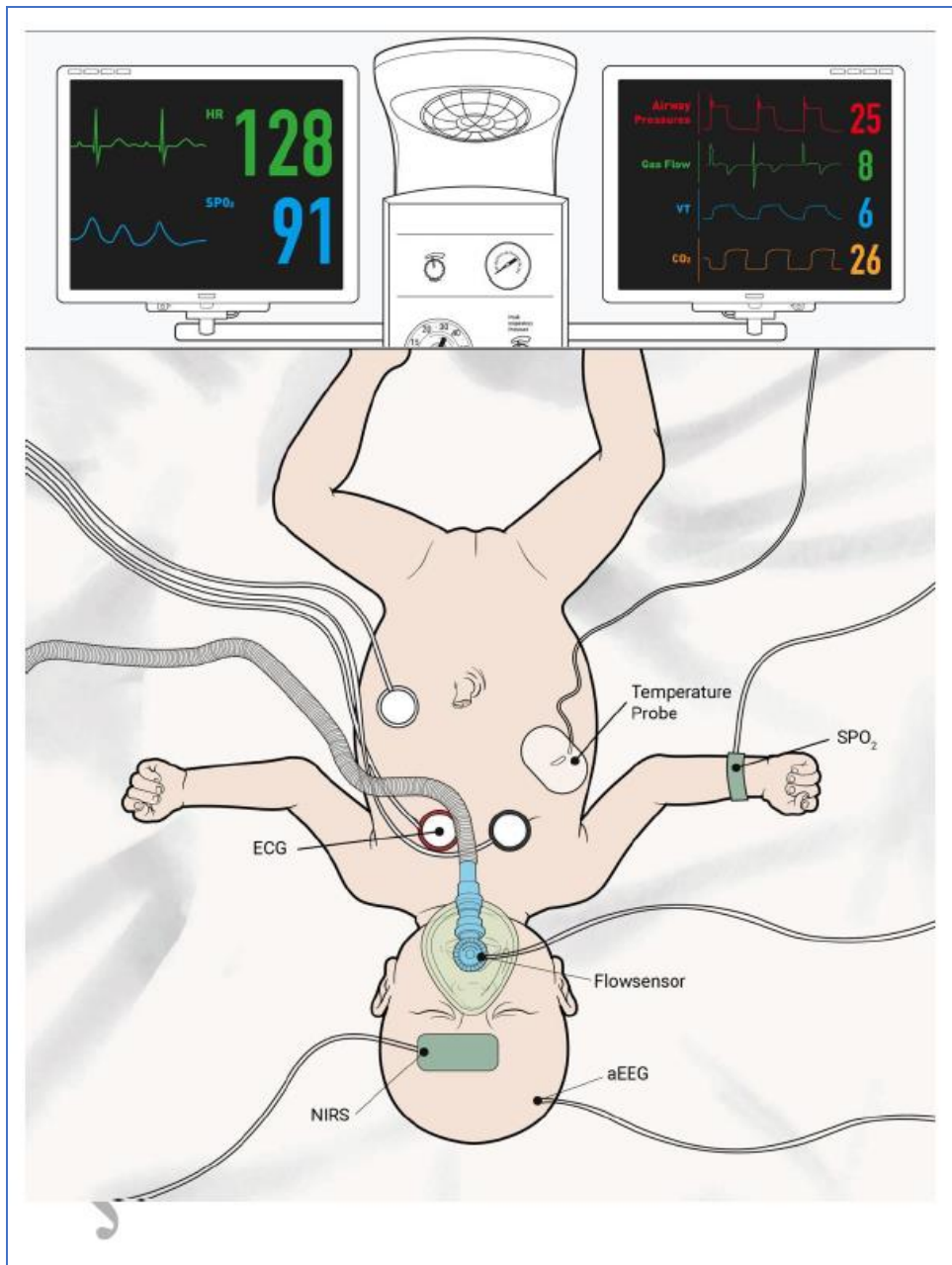


Figura 4. Monitorización durante estabilización y reanimación neonatal. Con permiso de Georg M Schmölzer y Playretain (2020). Figura 1 de "Enhanced monitoring during neonatal resuscitation", *Seminars in Perinatology* (2019), doi: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.08.006>.⁽⁵⁶⁾.

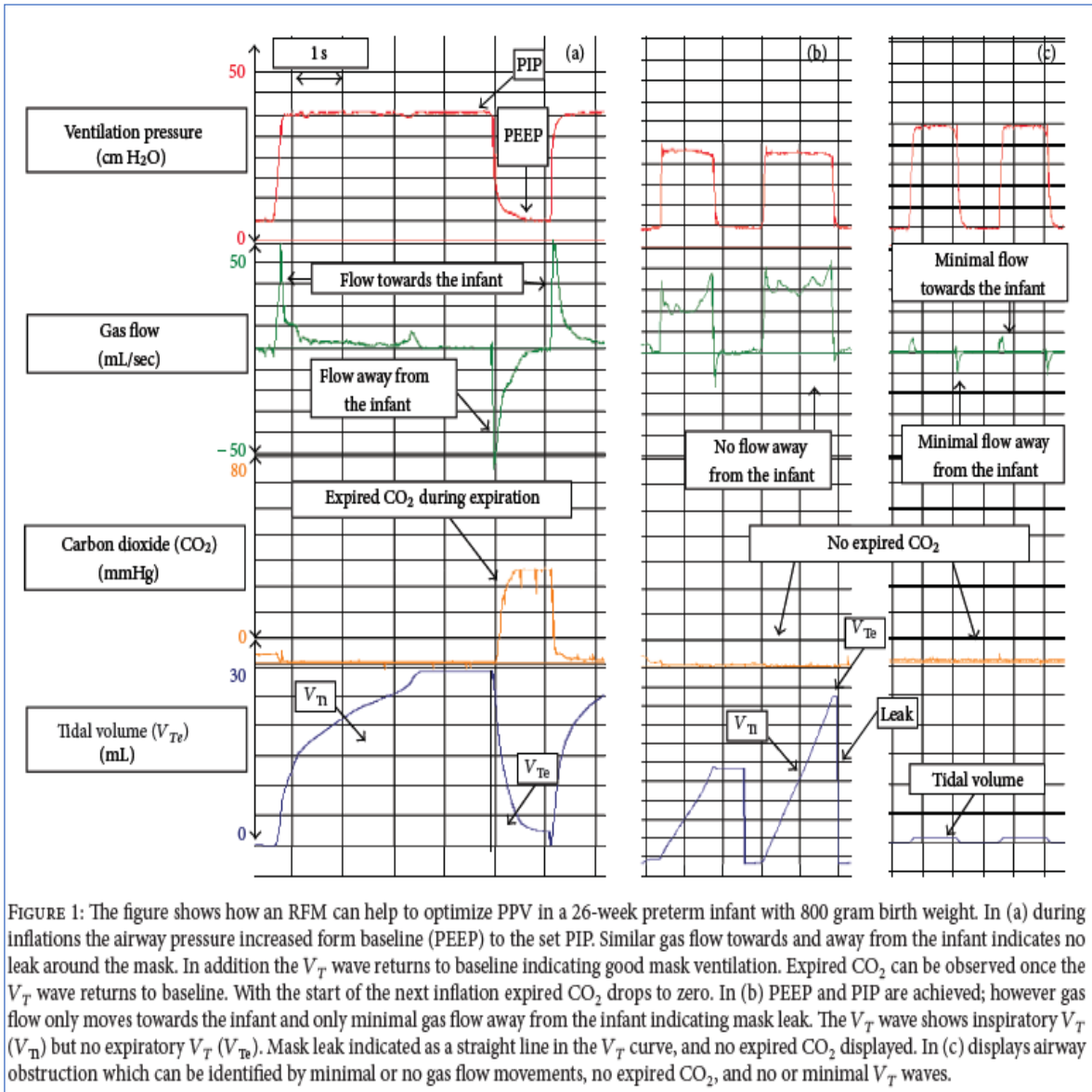


Figura 5. Curva de presión en vía aérea, flujo de gas, CO_2 expirado y volumen corriente. Con permiso de Georg M Schmölzer (2013). Figura 1 de "Short- and intermediate-term outcomes of preterm infants receiving positive pressure ventilation in the delivery room." Crit Care Res Pract. 2013;2013:715915⁽²⁰⁾.

2.1.2 Eventos adversos: fuga, obstrucción.

Varios factores pueden reducir la efectividad de la administración de VPP⁽⁶⁴⁾. Estas pueden incluir una mala técnica de aplicación de la máscara facial secundario a movimientos espontáneos del bebé, al realizar procedimientos para cambiar sistemas para mantener normotermia (toallas, empapador, gorro), movimientos o distracción del reanimador. Como resultado se producen eventos adversos como fuga, obstrucción de la vía aérea o presiones aéreas inapropiadas, además del consiguiente daño pulmonar por barotrauma^(46,65). Todas ellas pueden implicar variabilidad del volumen corriente administrado durante la ventilación con mascarilla: Vt excesivamente bajos o elevados con el consecuente atelecto y barotrauma, respectivamente. Estos hechos adquieren mayor importancia cuando los asistentes deciden el soporte respiratorio según signos clínicos.

Fuga. Según estudios publicados y nuestra valoración en la sala de partos, observamos la presencia de eventos adversos durante la ventilación del recién nacido, como son obstrucción y sobretodo grandes fugas a través de la mascarilla. Ambas, pueden pasar desapercibidas con la valoración clínica habitual utilizada para comprobar si la ventilación es eficaz (elevación torácica, inicio de respiración espontánea, incremento de la FC)^(17,45).

Diferentes estudios, en maniquí^(54,59-62,66) muestran este evento y por lo general, los asistentes no sabían el alcance de la fuga por la máscara. Estudios observacionales^(46,67), mostraron como la fuga por la mascarilla era superior al 75% en el 50% de las reanimaciones analizadas. Ensayos clínicos, han demostrado que las fugas a través de la máscara es el evento adverso más común, siendo durante los primeros 2 min en aproximadamente la mitad de los recién nacidos prematuros que recibieron VPP al nacimiento^(53,65,68,69). La fuga entre la máscara y la cara del recién nacido es una de las mayores enemigas de una adecuada VPP, causando una reducción en el volumen corriente administrado y perjudicando los esfuerzos de reanimación.

Adicionalmente, con los datos de función respiratoria ofrecidos por el MFR, se puede calcular el porcentaje de fuga entre la mascarilla y la cara o alrededor del tubo endotraqueal (TET). La fuga por la mascarilla se calcula expresando el volumen de gas que no regresó a través del sensor de flujo al final de la espiración como porcentaje del volumen que pasó a través del sensor de flujo durante la insuflación, matemáticamente, con la siguiente ecuación: porcentaje de fuga (%)= $[(V_{ti} - V_{te}) / V_{ti}] \times 100$. Todos los estudios consideran una fuga a través de la mascarilla de >75% como clínicamente importante^(20,52,65).

La fuga se presenta gráficamente como la diferencia en el área bajo las curvas de flujo ascendente (insuflación) y la descendente (espiración) hasta flujo cero^(57,52) (figura 5 y 6).

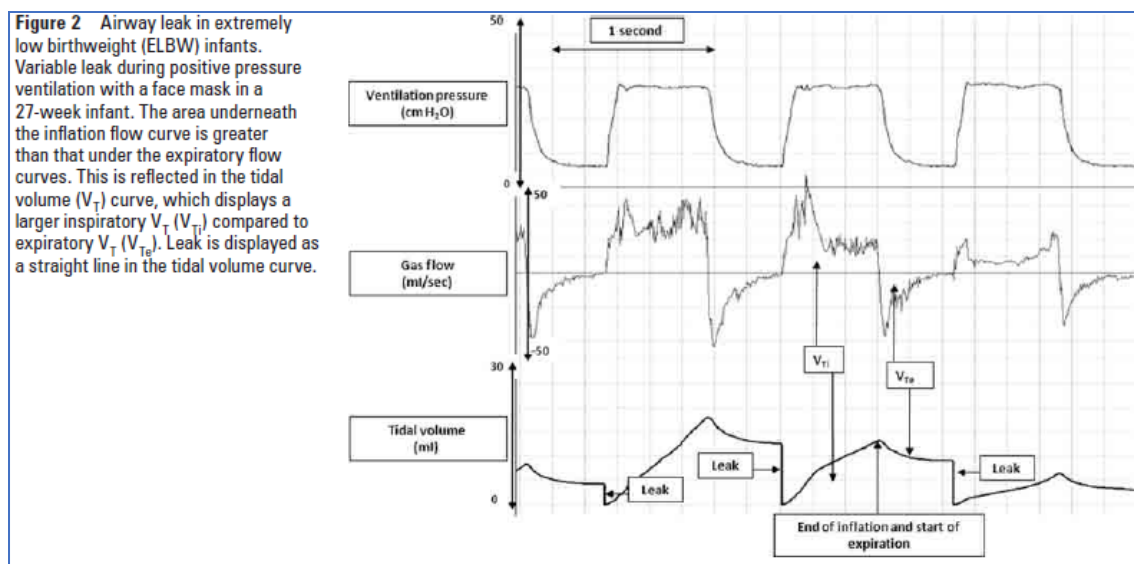


Figura 6. Curva de flujo de gas, presión en vía aérea y volumen corriente durante una fuga por mascarilla facial. Con permiso de Georg M Schmölzer (2010). Figura 2 de "Respiratory monitoring of neonatal resuscitation." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;**95**:F295–303⁽⁵²⁾.

Obstrucción. Los actuales manuales de reanimación sugieren que durante la VPP con máscara facial, la obstrucción de las vías respiratorias puede deberse a compresión manual de los tejidos blandos del cuello y lengua, hiperextensión o excesiva flexión de la cabeza, a que la mascarilla se sujeta en la cara con tanta fuerza que obstruye la boca y la nariz o a cuerdas vocales cerradas^(64-67,70-72). Recientemente se describió este fenómeno de

cierre glótico o de cuerdas vocales en los primeros minutos después del nacimiento, presumiblemente para facilitar el reclutamiento pulmonar⁽⁷¹⁻⁷²⁾. Al administrar insuflaciones durante este cierre glótico, en un MFR esto se interpretaría como obstrucción de la vía aérea con la diferencia de presentar una doble espícula si vence el cierre glótico durante la insuflación (figura 7): la primera como parte del Vt entrando en orofaringe al inicio de la insuflación, la segunda cuando el Vt entra hacia los pulmones si la PIP y el tiempo de presión es suficiente para vencer la resistencia de la glotis⁽⁷²⁾.

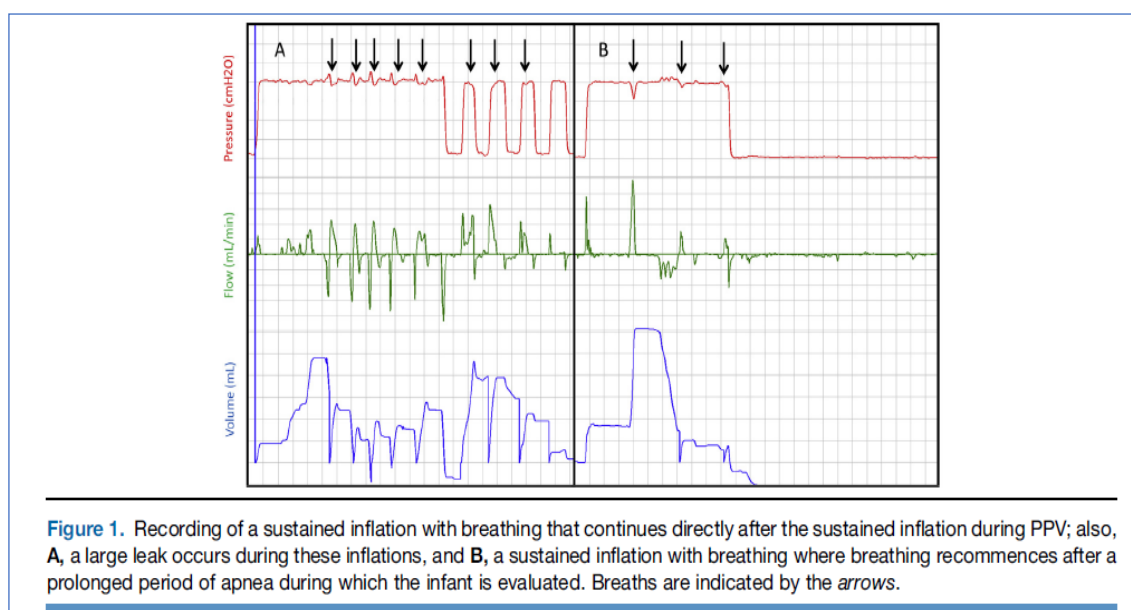


Figura 7. Curva de flujo de gas, presión en vía aérea y volumen corriente durante una insuflación con cierre glótico. Con permiso de te Pas AB (2010). Figura 1 B de "Effects of a Sustained Inflation in Preterm Infants at Birth. *J Pediatr.* 2014 Nov;165(5):903-8.e1 doi:10.1016/j.jpeds.2014.06.007"⁽⁷²⁾.

Diferentes estudios observacionales mostraron obstrucción de la vía aérea durante la reanimación de recién nacidos prematuros. Finer y col. encontraron obstrucción en el 75% de los recién nacidos que recibieron VPP con mascarilla⁽⁶⁷⁾. En el estudio observacional de Schmölzer y col, donde la obstrucción severa de la vía aérea se definió como una reducción en Vt de >75%, esta ocurre en 25% de los bebés que reciben VPP con mascarilla⁽⁶⁵⁾. En ambos casos contabilizaban los pacientes que presentaban alguna obstrucción durante la VPP. De forma arbitraria, en los diferentes estudios con MFR descritos, la obstrucción de la vía aérea clínicamente significativa fue definida como una reducción del 75% en el

volumen corriente espirado (VTe) en comparación con la media de 10 inflaciones anteriores a la insuflación obstruida (ver figura 5 y 8) o un aumento del 75% en Vte después de la corrección de la obstrucción^(52,56,65,67,73,74). La obstrucción también se caracteriza en los datos del MFR por una reducción similar en los Vt inspirados y espirados.

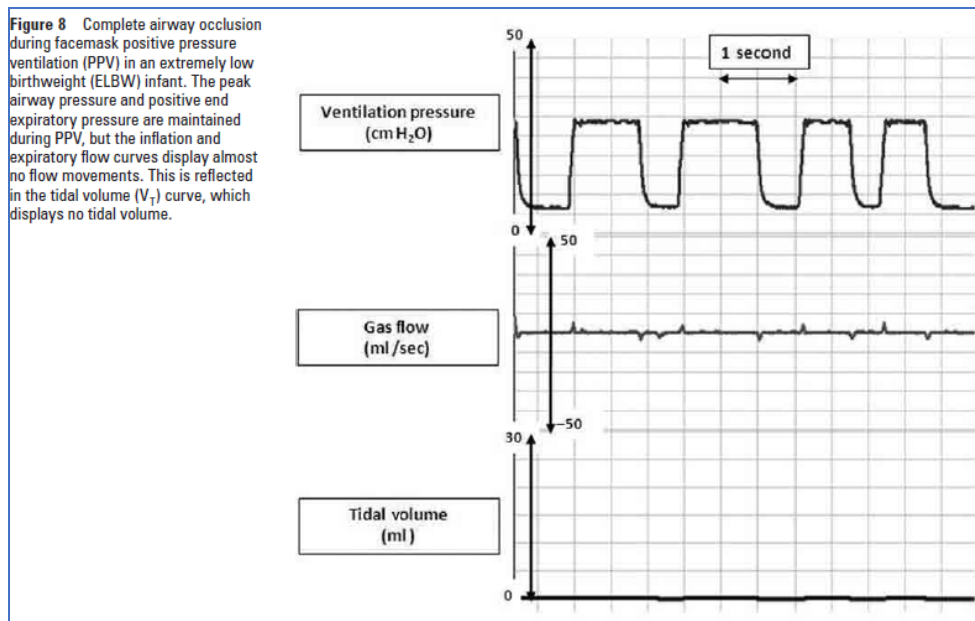


Figura 8. Curva de flujo de gas, presión en vía aérea y volumen corriente durante una obstrucción por mascarilla facial. Con permiso de Georg M Schmölzer (2010). Figura 8 de "Respiratory monitoring of neonatal resuscitation." *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2010;**95**:F295–303⁽⁵²⁾.

2.1.3 Volúmenes corrientes y sobredistensión pulmonar.

El propósito de aplicar PIP durante VPP es insuflar los pulmones con un Vt apropiado y de ese modo facilitar el intercambio de gases. Las fugas y obstrucción a través de la mascarilla facial, conduce a la administración de Vt variables. Cuando la fuga es grande o hay obstrucción, el Vt puede ser insuficiente para lograr un intercambio de gases adecuado y puede causar hipercapnia y atelectotrauma. Por el contrario, si la fuga es pequeña, los Vts pueden ser excesivos y causar sobre ventilación, hipocapnia y daño pulmonar por volutrauma⁽⁶⁾. Ambas contribuyen a displasia broncopulmonar (DBP). Incluso administrando VPP sin eventos adversos, al no tener retroalimentación del Vt

administrado, no sabemos si es el adecuado. En un estudio observacional, Menakaya y col 2004, compararon la ventilación con una bolsa de reinhalación anestésica estándar de 500 ml con la ventilación con volumen garantizado (5 ml/kg) durante reanimación neonatal. En ambos grupos, los recién nacidos estaban sobreventilados y tenían V_t medios de más de 9 ml/kg⁽⁷⁵⁾.

En animales con déficit adquirido de surfactante, una maniobra de reclutamiento por aumento de los V_t , aumenta el efecto del surfactante exógeno. Por el contrario, en el modelo de cordero prematuro, la hiperinsuflación temprana después del nacimiento perjudica el efecto de la profilaxis con surfactante⁽⁷⁶⁻⁷⁹⁾. En corderos inmaduros cuando se controló el V_t , los pulmones no estaban distendidos y se producía poco o ningún daño debido a la liberación de mediadores inflamatorios, a nivel hemodinámico cerebral, con mejor respuesta posterior al tratamiento con surfactante⁽⁸⁰⁻⁸²⁾. El V_t excesivo puede dañar los pulmones por sobredistensión (volutrauma), pero el V_t insuficiente producirá inadecuado intercambio de gases^(40,47,77-78,80,82-89).

La lesión pulmonar puede ocurrir durante la reanimación con solo unas pocas insuflaciones elevadas. Dreyfuss demostró en un modelo de rata que V_t elevados son responsables de lesión pulmonar, incluso en mayor grado que la VPP con presiones elevadas⁽⁹⁰⁾. En los estudios donde se controló el V_t para evitar la sobredistensión pulmonar, hubo poca o ninguna lesión⁽⁴³⁾. Estos datos de estudios observacionales en animales y humanos sugieren que el V_t durante la reanimación debería estar dentro del rango de 4 a 8 ml/kg^(6,74,77,80,82,86,88). En los importantes estudios de Te Pas y col, describieron diferentes patrones de respiraciones en recién nacidos prematuros durante la administración de CPAP al nacimiento⁽⁹¹⁾, durante la transición de neonatos a término y pretérmino⁽⁷³⁾ y las interacciones entre las insuflaciones administradas durante la VPP manual con bolsa autoinflable, con las respiraciones espontáneas y los volúmenes

corrientes correspondientes durante la estabilización de recién nacidos con hernia diafragmática congénita⁽⁹²⁾.

Kaufman y col, estudiaron estos patrones respiratorios de las insuflaciones administradas durante la VPP con bolsa autoinflable y sus interacciones con las respiraciones espontáneas, las sincronizadas con estas y los volúmenes corrientes correspondientes durante la estabilización de neonatos prematuros (figura 9)⁽⁵¹⁾.

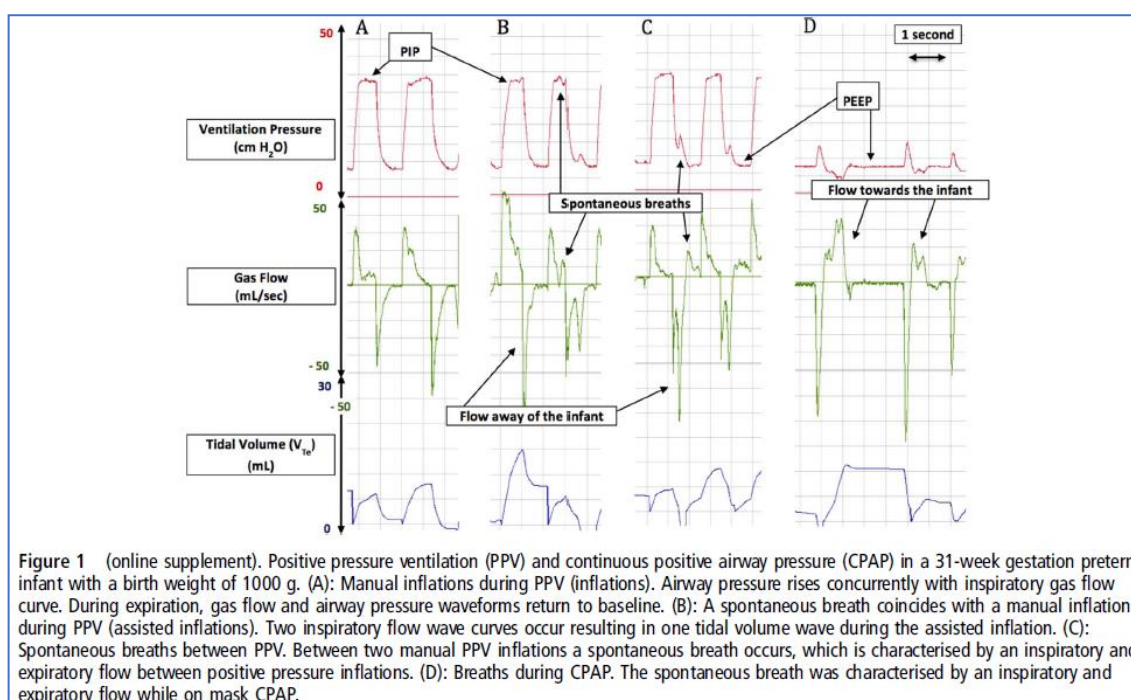


Figure 1 (online supplement). Positive pressure ventilation (PPV) and continuous positive airway pressure (CPAP) in a 31-week gestation preterm infant with a birth weight of 1000 g. (A): Manual inflations during PPV (inflation). Airway pressure rises concurrently with inspiratory gas flow curve. During expiration, gas flow and airway pressure waveforms return to baseline. (B): A spontaneous breath coincides with a manual inflation during PPV (assisted inflation). Two inspiratory flow wave curves occur resulting in one tidal volume wave during the assisted inflation. (C): Spontaneous breaths between PPV. Between two manual PPV inflations a spontaneous breath occurs, which is characterised by an inspiratory and expiratory flow between positive pressure inflations. (D): Breaths during CPAP. The spontaneous breath was characterised by an inspiratory and expiratory flow while on mask CPAP.

Figura 9. Patrones respiratorios al nacimiento. Curva de flujo de gas, presión en vía aérea y volumen corriente durante insuflaciones de VPP con mascarilla facial sin esfuerzo respiratorio del neonato (A), sincronizadas con el esfuerzo respiratorio del neonato (B), las respiraciones espontáneas entre las insuflaciones (C) y las realizadas durante la administración de una CPAP. Con permiso de Georg M Schmölzer (2013). Figura 1 de "Mask ventilation of preterm infants in the delivery room" Kaufman J, et al. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2013;98:F405-F410. doi:10.1136/archdischild-2012-303313⁽⁵¹⁾.

El Vt adecuado que debe ser administrado durante la reanimación, varía en las diferentes fases de la reanimación por lo que los ajustes de la PIP también deben ir encaminados a adaptar ese Vt en cada momento^(52,53,83). Sin duda, debemos guiarnos por la estabilidad clínica (FC y SatO₂) como primer indicador^(45,93). Pero lo que si sería inexacto es valorar el Vt observando la excursión de la pared torácica. En la Figura 10, la parte 7A muestra una

gráfica durante una reanimación donde el asistente tenía el MFR oculto. Durante la VPP, la PIP se incrementó para mejorar la excursión torácica generando Vts excesivos.

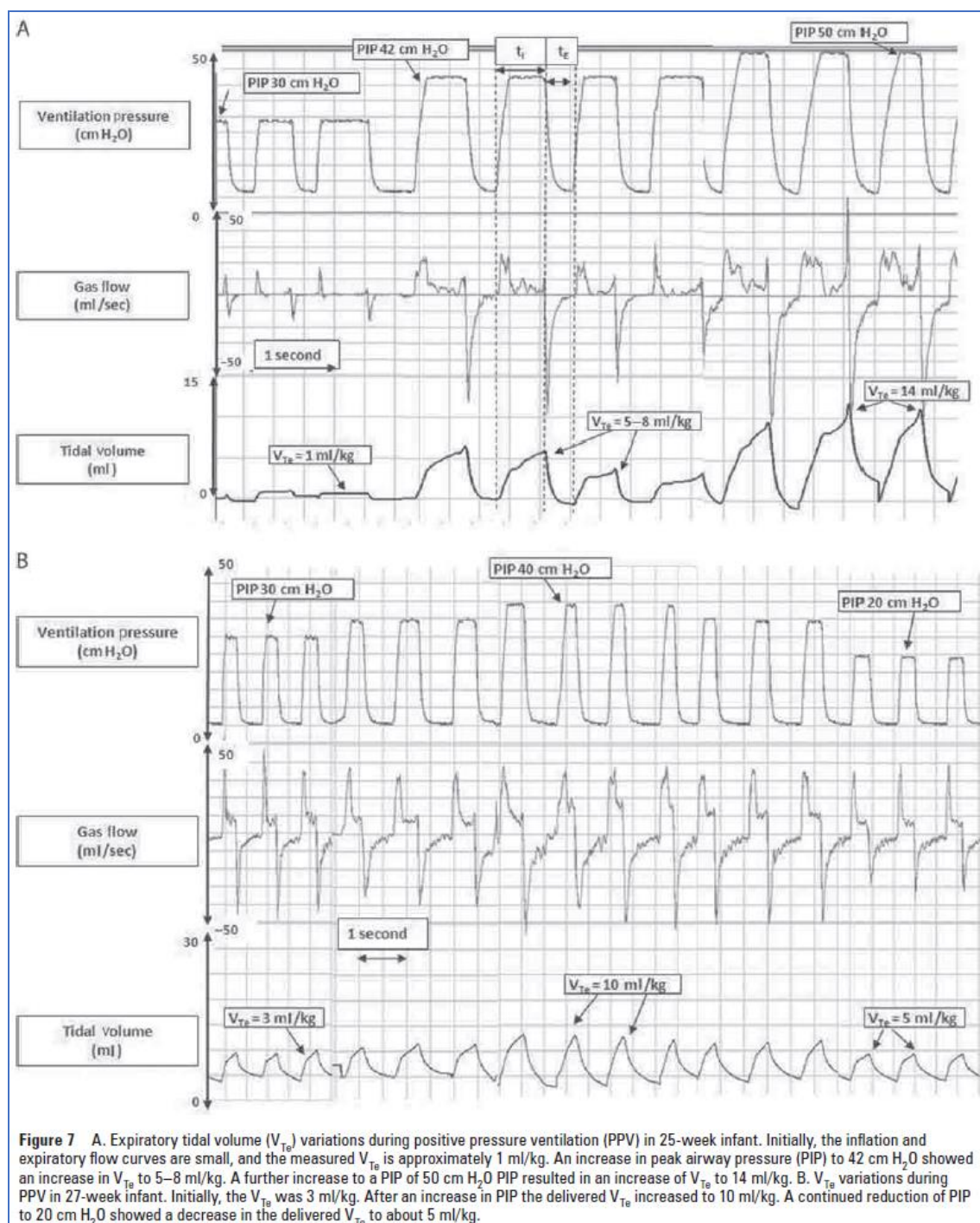


Figura 10. Curva depresión en vía aérea, flujo de gas y volumen corriente durante administración de VPP por mascarilla facial con variabilidad en el volumen corriente según cambios de PIP. Con permiso de Georg M Schmölzer (2010). Figura 7 de "Respiratory monitoring of neonatal resuscitation." *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2010;95:F295–303⁽⁵²⁾.

En esa misma figura 10, en la parte 7B, podemos ver la evolución del Vt durante la estabilización y VPP de un recién nacido prematuro de 27 semanas. No es infrecuente que se presente en apnea, o con hipoplasia pulmonar, que precise una PIP alta inicialmente para airear y reclutar los pulmones. Una vez que los pulmones se han aireado, la PIP que puede necesitar debe ser reducida rápidamente. Cuando los pulmones se han reclutado, con PIP menores que las iniciales, se consiguen Vts mayores^(31,52,94,95).

Mantener un Vt monitorizado durante la VPP podría reducir la lesión pulmonar y cerebral en los bebés prematuros.

2.2 Estado actual.

Por lo tanto, el MFR puede asistir al operador durante la reanimación aportando datos objetivos sobre el flujo de gas, volumen corriente, presiones y con ello detectar eventos adversos como fugas y obstrucción por la mascarilla y la interacción con la respiración espontánea realizada por el recién nacido^(50,52,65,68). Un reciente ensayo aleatorizado con simulación, realizado por O'Curraín y col, aleatorizó a 400 sujetos a MFR-visible o MFR-enmascarado durante 1,5 horas de ventilación neonatal simulada⁽⁶⁶⁾. La mediana (RIC) de la fuga por la mascarilla fue del 23% (8%–41%) en el grupo con MFR visible frente al 35% (14%–67%) en el grupo enmascarado ($p < 0,0001$). Claramente, la fuga por la mascarilla es el evento adverso más frecuente a controlar, sobre todo en recién nacidos ≤ 26 semanas de gestación⁽⁶⁸⁾.

Varios estudios observacionales durante la estabilización del recién nacido en la sala de paritorio, han descrito las ventajas y las desventajas del uso del MFR durante la reanimación neonatal^(46,67,68). Los primeros estudios en recién nacidos estudiaron a bebés ≥ 29 semanas que respiraban espontáneamente inmediatamente después del nacimiento⁽⁷³⁾. Posteriormente, los estudios comenzaron en niños < 32 semanas de EG, pero se estimó el Vt durante 60 s de VPP en 25 lactantes⁽¹⁶⁾ y 20 lactantes⁽¹⁷⁾. Los ensayos clínicos y datos sobre los efectos del uso del MFR y el impacto en la estabilización tras la

40

reanimación de recién nacidos, sobretodo en prematuros, son limitados^(46,53,56,74). En 2010, un ensayo controlado aleatorizado de Schmölzer y col, compararon la VPP con mascarilla en paritorio en prematuros menores de 32 semanas con el uso adicional de un MFR junto con la evaluación clínica habitual frente a la evaluación clínica sola y observaron una reducción significativa en las fugas por la mascarilla (del 54% al 37%), en el número de pacientes que precisaron intubación en paritorio con un aumento en el uso de CPAP al ingreso en la UCIN y menos necesidades de oxígeno a los 5 minutos de vida⁽⁵³⁾. Sin embargo, el Vt fue similar en ambos grupos. Es muy prometedor que los neonatos en el grupo visible MFR recibieron menos Vt excesivos (>8 ml/kg), los cuales han demostrado que contribuye a la lesión pulmonar^(82,86), en comparación con el grupo enmascarado⁽⁵³⁾. Aunque no se observaron diferencias en los resultados a largo plazo, los resultados de este estudio pueden indicar que, el uso de las ondas de flujo como guía durante la reanimación del recién nacido, mejora la VPP con mascarilla y disminuye los resultados adversos a corto plazo.

Un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico aun no publicado, el ensayo MONitoR (Resucitación Neonatal de Monitoreo) (U.S.ClinicalTrials.gov PRS, ID: NCT03256578), reclutó 442 recién nacidos <37 semanas de edad posmenstrual, con respiración ineficaz después del nacimiento y que precisaron VPP en la sala de partos. Los bebés se asignaron al azar a un grupo con MFR visible o con monitor oculto. Hubo una tendencia con un menor número de neonatos que recibieron Vte >8 ml/kg en los que el MFR era visible, frente a los no visible (20% vs 25%; p = 0.172).

Según el estudio de Kaufman, con 29 pacientes menores de 32 semanas, el volumen corriente medio (sin especificar por edades gestacionales) parece mayor durante las insuflaciones controladas (8.3 ml/kg) y asistidas (9.3 ml/kg) que durante las respiraciones espontáneas entre VPP (3.2 ml/kg) y durante la administración de CPAP (3.3 ml/kg)^(51,73). Por ello, pretendemos ver cuál es el volumen corriente durante la adaptación y transición

a la respiración espontánea y durante esa respiración espontánea analizándolo estratificando por edades gestacionales, hasta ahora nunca analizado.

Los diferentes comités, International Liaison Committee (ILCOR), European Resuscitation Council (ERC), Sociedad Española de Neonatología (SENeo) de 2006 y 2010, advirtieron que, en muchas recomendaciones, los riesgos y beneficios de diferentes maniobras durante la estabilización y reanimación del recién nacido no han sido evaluados. Esto ocurre con la PEEP y PIP, volumen corriente óptimo^(13,14,70,96). El Vt adecuado que debe ser administrado durante las diferentes fases de la reanimación es desconocida^(52,53,83). Los estudios que analizan las respiraciones espontáneas tanto en recién nacidos como en animales y, a través de nuestras propias observaciones, sugieren que el Vt durante la reanimación debe estar dentro del rango de 4 a 8 ml/kg. Varios estudios mostraron que incluso un breve período de administración de Vt excesivos (>8 ml/kg) se asoció con volutrauma y lesión pulmonar^(43,80,97,99). Estos hallazgos están respaldados por dos estudios observacionales en la sala de partos en recién nacidos prematuros que informan un aumento de hasta cuatro veces en las tasas de hemorragia intraventricular severa (HIV) cuando se entregó una Vt >6 ml/kg durante la VPP^(40,48,100-102). Un Vte de 4 a 6 ml/kg a menudo se considera apropiada para los recién nacidos prematuros.

Debido a la gran dificultad de ajustar este rango y con el elevado riesgo de sobrepasar ese rango y administrar Vt excesivos y, provocar volutrauma, determinamos en el estudio objetivos de Vt de 4 a 6 ml/kg^(49,52,53,56,77,80-84,99).

Actualmente, las últimas revisiones ILCOR 2015 y Cochrane 2010 determinan que no hay pruebas suficientes para determinar la eficacia y la seguridad del uso del MFR durante la VPP en la reanimación neonatal, sumado a la evaluación clínica habitual. Aunque el uso de tales dispositivos es factible y se describen como que previenen presiones y Vt excesivos, hasta ahora no se ha establecido su efectividad, particularmente modificando la evolución de importantes morbilidades o mortalidad (Clase IIb, LOE C-LD)^(56,74,103).

JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3 JUSTIFICACIÓN

Las guías actuales de reanimación neonatal recomiendan ventilación con presión positiva si un recién nacido no inicia la respiración al nacer. Sin embargo, aunque el uso de Vts excesivos empeoren el pronóstico pulmonar y cerebral, este Vt rara vez se mide. Fue el físico y matemático británico William Thomson Kelvin quien a finales del siglo XIX enseñaba a sus alumnos lo siguiente: “Lo que no se define no se puede medir. Lo que no se mide no se puede mejorar. Lo que no se mejora, se degrada siempre”. Aunque diferentes estudios observacionales o ensayos clínicos intentan determinar el Vt en respiración espontánea y durante insuflaciones usando un MFR, son insuficientes para que en las últimas revisiones ILCOR 2015 y Cochrane 2010, recomienden su uso por falta de eficacia y la seguridad durante la VPP en la reanimación neonatal^(9,12,51,53,65,73,104,105). Se precisan ensayos clínicos aleatorizados como el que desarrollamos con nuestro estudio para añadir mayor evidencia en su seguridad y eficacia.

Además, durante esta revisión ILCOR del 2015 (NRP 8063)^(12,106) y sus Disqus Conversations por Morley, Tingay y el equipo revisor (Helen Liley y Vishal Kapadia), hubo controversias sobre la monitorización del Vt administrado durante la reanimación de recién nacidos prematuros. Este estudio añade una ayuda importante para definir esta controversia en un momento donde otros estudios multicéntricos y revisiones nos toman como referencia^(56,107).

Los primeros estudios en recién nacidos <32 semanas de EG, registraron el Vt durante 60 s de VPP^(16,17). El grupo de Schmölzer y col, en sus importantes estudios, el residente realizaba las VPP y analizaron solo las primeras 40 insuflaciones en cada recién nacido^(53,65). En el ensayo clínico del 2012, aleatorizó 49 pacientes menores de 32 semanas (26 con el monitor visible y 23 con el monitor no visible, fente a 54 y 52, respectivamente en el nuestro), analizando un total de 1960 insuflaciones frente a 7263 de nuestro estudio. En 2013, Kaufman y col describieron las insuflaciones durante un período de tiempo más

46

largo (5 min) en el grupo con MFR no visible⁽⁵¹⁾. Se analizaron un total de 1821 insuflaciones de VPP. Agregamos con el estudio que el tamaño de nuestra muestra es de 106 pacientes y los parámetros se registraron durante los primeros 10 minutos después del nacimiento, representando un total 23693 respiraciones, VPP y espontaneas.

Al igual que en el grupo de Schmölzer⁽⁵³⁾, la importancia de nuestro estudio es que es el único aleatorizado de recién nacidos <32 semanas de EG. Sin embargo, no es conocido el efecto de la VPP en el volumen pulmonar según diferentes EGs. Nuestro estudio reclutó un mayor número de pacientes que otros estudios previos similares⁽⁵³⁾, pudiendo realizar una estratificación por edad gestacional, definiendo así los diferentes grupos de menores de 32 semanas de gestación ($23^{+0}-27^{+6}$, $28^{+0}-29^{+6}$ y $30^{+0}-31^{+6}$ semanas) que tan diferentes son, analizando así el comportamiento según la inmadurez.

Si se estandariza el uso del MFR, se integra como un dispositivo habitual en paritorio, de la misma forma que hacemos en UCIN, su lectura será más fácil, llegando a determinar el Vt habitual para cada edad gestacional y en cada momento, del importante proceso de estabilización y reclutamiento pulmonar del recién nacido prematuro al nacimiento. De esta forma, aportando este estudio, ayudamos a mejorar el conocimiento de dichos volúmenes pulmonares, modificar la asistencia respiratoria acorde con ellos y mejorar la evolución a corto y medio plazo tras el uso del MFR como guía en la reanimación.

4 OBJETIVOS

El **objetivo primario**:

- Comprobar como el uso de un MFR previene los efectos adversos de una técnica inadecuada de ventilación no invasiva con mascarilla en la sala de partos en prematuros de 23⁺⁰ a 31⁺⁶ semanas de edad gestacional que precisan ventilación con presión positiva al nacimiento.
- Describir las variaciones en el volumen corriente espiratorio, tanto en las insuflaciones durante la ventilación con presión positiva como durante la respiración espontánea, como diferencias entre los grupos de estudio.

Los **objetivos secundarios**:

- Analizar su efecto en la necesidad de administración de surfactante e intubación con ventilación mecánica invasiva en las primeras 72 horas de vida.
- Valorar la necesidad de FiO₂ máxima y el porcentaje de tiempo con FiO₂ >30% en los primeros 10 minutos de reanimación para alcanzar o mantener los niveles de SatO₂ definidos como adecuados según las escalas de Dawson y Vento⁽¹⁰⁸⁾.
- Analizar, las secuelas pulmonares en cuanto a DBP (definida como la situación respiratoria a las 36 semanas postmentruales, o necesidad de oxigenoterapia durante más de 28 días postnatales)⁽¹⁰⁹⁾, menor tiempo de hospitalización y menor mortalidad.

De esta manera, analizamos si podemos optimizar la reanimación, disminuir el daño pulmonar y con todo, mejorar el pronóstico del paciente y el consiguiente menor gasto hospitalario.

5 HIPÓTESIS

Hipótesis conceptual: " $V_t > 6$ ml/kg serán menos frecuentes en el grupo con MFR visible".

El uso del MFR en recién nacidos prematuros menores de 32 semanas de gestación en paritorio, disminuyen los eventos adversos que ocurren durante la VPP (fugas y obstrucción) y permite fijar como objetivo de tratamiento un V_t entre 4-6 ml/kg.

Hipótesis operativa: El uso del MFR en recién nacidos prematuros al nacimiento, disminuyen las fugas y obstrucciones durante la VPP, los $V_t > 6$ ml/kg, la necesidad de administración de surfactante y ventilación mecánica en las primeras 72 horas de vida.

Hipótesis nula: El uso del MFR en recién nacidos prematuros al nacimiento, no disminuyen las fugas y obstrucciones durante la VPP, los $V_t > 6$ ml/kg, ni la administración de surfactante y ventilación mecánica en las primeras 72 horas de vida.

Hipótesis alternativa: El uso del MFR en recién nacidos prematuros al nacimiento, aumentan las fugas y obstrucciones durante la VPP, los $V_t > 6$ ml/kg, la administración de surfactante y ventilación mecánica en las primeras 72 horas de vida.

MATERIAL Y MÉTODOS

6 MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Diseño del estudio

6.1.1 Ensayo clínico controlado aleatorizado.

Los recién nacidos de 23⁺⁰ a 31⁺⁶ semanas de edad gestacional, con respiración espontánea inadecuada inmediatamente tras el nacimiento precisando reanimación con VPP en paritorio, serán aleatorizados para tener, adicionalmente a los parámetros clínicos habituales, visibles u ocultos los datos del MFR (curvas y datos de presión aérea, flujo aéreo, volumen corriente y CO₂et) para mantener el Vte entre 4–6 ml/kg durante la estabilización respiratoria. El Hospital General Universitario Gregorio Marañón, es un centro terciario con aproximadamente 5.900 partos cada año. Los Comités de Ética y de Investigación del Hospital, aprobaron el estudio, registrado en U.S. ClinicalTrials.gov PRS, ID como: NCT02748720. Se realizó entre octubre de 2014 y abril de 2016.

Definimos como respiración espontánea inadecuada inmediatamente tras el nacimiento, a la ausencia de esfuerzo respiratorio (apnea) o esfuerzo respiratorio ineficaz, sin expansión torácica adecuada, o insuficiente para mantener estabilidad o mejoría según criterios clínicos: frecuencia cardíaca >100 latidos por minuto y estabilidad pulmonar con expansión torácica^(3,12,14,110).

Se compararon la evaluación clínica habitual, la expansión torácica y la FC, para guiar la ventilación a los reanimadores (grupo enmascarado MFR) frente a la evaluación clínica descrita y el uso adicional de Vte visualizado en un MFR (grupo visible de MFR) para intentar mantener un Vte de 4-6 ml/kg durante la estabilización respiratoria entre los grupos. La asignación se aleatorizó y se descubrió justo antes del nacimiento del recién nacido. Los gemelos y los trillizos se asignaron individualmente. Se analizaron los parámetros de la función respiratoria en los primeros 10 minutos después del nacimiento

según el tipo de respiración (insuflaciones o respiraciones espontáneas durante la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP)). De esta forma buscamos saber si hay diferencias y se consigue que el " $V_t > 6$ ml/kg es menos frecuente entre el grupo que utiliza los parámetros clínicos habituales de respuesta a las maniobras de reanimación (FC, excursión torácica) junto con el MFR visible" frente al grupo que utiliza solo los parámetros clínicos con el MFR midiendo, pero oculto.

6.1.2 Criterios de inclusión.

Los recién nacidos, en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, deberán cumplir como criterio de inclusión tener al nacimiento una edad gestacional entre 23+0 y 31 semanas +6 días, que precisen estabilización y reanimación al nacimiento con VPP en paritorio, previa autorización mediante consentimiento informado verbal y/o escrito. En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado escrito a posteriori.

6.1.3 Criterios de exclusión.

Se excluyeron aquellos prematuros menores de 32 semanas que no precisaron ningún tipo de ventilación.

Aquellos pacientes que presentaban malformaciones congénitas o anomalías cromosómicas que puedan afectar a la ventilación y/o reanimación.

Pacientes que, estando incluidos hubiera existido algún fallo de grabación, de registro o falta de monitorización adecuada (se inició tarde, menos de 10 minutos, falta de parámetros respiratorios...).

Se excluyeron aquellos en los que no se obtuvo la autorización/consentimiento informado a favor, por parte de los padres o tutores.

Estudios previos han mostrado patrones de respiración espontánea en recién nacidos prematuros sin soporte respiratorio⁽⁷³⁾ o en CPAP^(9,105).

También excluimos aquellos pacientes en los que solo se administró CPAP, al no ser el objetivo del estudio (figura 11).

Los bebés que requieren VPP inmediatamente tras el nacimiento difieren de aquellos que respiran espontáneamente y requieren apoyo con CPAP durante más de 30 segundos, aunque más tarde necesitan VPP^(9,104,105). Por lo tanto no incluimos a estos recién nacidos que fueron estabilizados inicialmente con CPAP durante más de 30 segundos (según criterios de FC >100 lpm y esfuerzo respiratorio espontáneo presente de forma mantenida, pero con dificultad)^(12,14,96,110). No incluimos estos pacientes porque, el inicio de respiración espontánea y la estabilización inicial con CPAP durante más de 30 segundos, ya ha producido algunos cambios fisiológicos en el pulmón del recién nacido que pueden producir variabilidad y pérdida de homogeneidad con respecto a los que precisan VPP desde el inicio. Como describe Mian y col^{(9),(105)}, los cambios en Vt encontrados en la evolución después de esos primeros segundos con CPAP inmediatamente después del nacimiento, aumentan durante los primeros minutos y disminuyen a partir de entonces, con una amplia variación individual observada^(9,104,105). Con frecuencia la espiración incluye un fuerte llanto que genera grandes Vt, con una función respiratoria y patrones de aireación pulmonar diferentes, aproximadamente 30 respiraciones después de iniciar la respiración espontánea para reclutar su volumen pulmoner, seguido de Vt más bajos con menos variabilidad entre las respiraciones⁽¹⁰⁵⁾. Aquellos pacientes que teniendo un esfuerzo respiratorio inicial espontáneo, precisaron VPP antes de los 30 segundos de vida, sí fueron incluidos.

Como en otros estudios^(16,51,53,65,67,107) no incluimos ninguno de los pacientes que recibieron menos de 40 insuflaciones pues el tiempo para posibles ajustes de parámetros (PIP, Vt) o ajustes de mascarilla, es escaso y puede no reflejar las características fisiológicas pulmonares del paciente ni describe cómo los médicos habitualmente manejan a los recién

nacidos con diferentes niveles de esfuerzo respiratorio durante la transición tras el nacimiento, ni como se administran las insuflaciones de VPP.

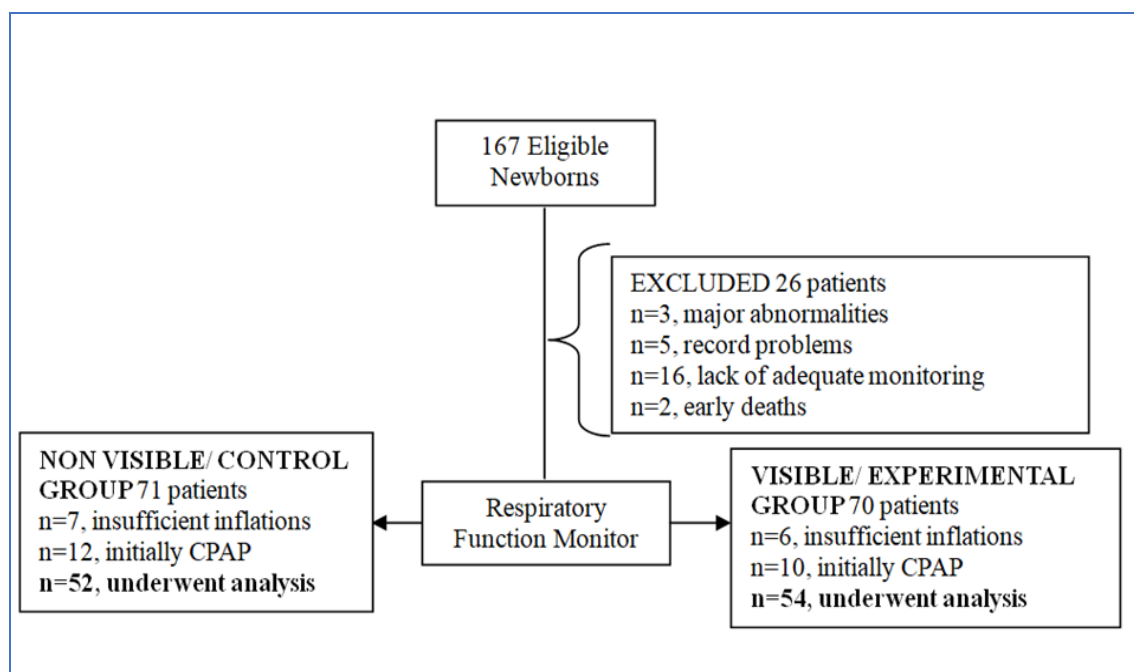


Figura 11. Diagrama de flujo del estudio. Pacientes excluidos e incluidos. CPAP, presión positiva continua en la vía aérea.

6.1.4 Descripción del procedimiento: metodología.

La recogida de datos se realizó de manera prospectiva. Medimos y registramos los parámetros de función pulmonar (volumen corriente espiratorio, flujo respiratorio, presión inspiratoria pico o máxima, presión al final de la espiración, frecuencia respiratoria y tiempo inspiratorio durante la insuflación), en cada una de las insuflaciones administradas a los recién nacidos pretérminos con VPP o durante la administración de presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP) al iniciar la respiración espontánea, de cada niño, en los primeros 10 minutos tras el nacimiento, registrando las fugas aéreas a través de la mascarilla y obstrucciones. Fueron analizadas manualmente y revisadas, respiración por respiración, con la grabación de video y el registro exportado del MFR por dos investigadores (G.Z.S. y S.Z.S.). También medimos y registramos parámetros de soporte y situación respiratoria y hemodinámica (FiO_2 , saturación de oxígeno, CO_2

espirado, frecuencia cardíaca, pH, láctico) durante la reanimación en la sala de partos, hasta los 10 minutos de vida.

Se aleatorizaron los pacientes, según el punto 6.1.1: en un grupo 1 de estudio serían visibles estos parámetros de función pulmonar y otro grupo 2, donde los parámetros serían recogidos y grabados, pero no serían visibles por el reanimador (si los parámetros habituales de PIP y PEEP proporcionados por el respirador de pieza en T). Siempre, en ambos grupos, se aplican las recomendaciones actuales de ventilación incluidas en las medidas de reanimación cardiopulmonar de recién nacidos de la SENEo, basada en recomendaciones internacionales^{(12),(14),(110)}. A su vez, se analizaron los resultados en tres subgrupos entre 23⁺⁰ a 27⁺⁶ semanas de EG, 28⁺⁰ y 29⁺⁶ semanas y 30⁺⁰ a 31⁺⁶ semanas de EG.

Los parámetros de función pulmonar medidos incluyeron la presión inspiratoria máxima (PIP), la presión positiva al final de la espiración (PEEP), el Vt inspiratorio y espiratorio, el tiempo de inspiración durante la insuflación, la frecuencia respiratoria (FR), el CO₂ espirado (CO₂et) y la ventilación por volumen minuto.

En el presente estudio analizamos respiraciones espontáneas e insuflaciones en esos primeros 10 minutos de vida, descritas en publicaciones previas^(16,53,65,111).

Dispositivos de asistencia respiratoria. El dispositivo de soporte respiratorio no invasivo será de pieza en T para inspiraciones (Neopuff Infant Resuscitator, Fisher & Paykel Healthcare®, Auckland, Nueva Zelanda), con flujo continuo (previo a la reanimación el flujo se fija en 10 l/min), con presión limitante de dispositivo mediante un manómetro incorporado.

La interfase respirador-paciente será una mascarilla de silicona redonda conectada a la pieza en T y al MFR, tamaño 00 ó 0 (Laerdal®, Stavanger, Norway) seleccionado por el médico para lograr un sello adecuado (médico adjunto entrenado para su uso e instructor de reanimación), y así minimizar la fuga en la mascarilla.

Procedimientos de reanimación (Anexo 1). El equipo de reanimación siempre está compuesto por dos neonatólogos adjuntos y dos residentes pediátricos, uno de ellos de especialidad de último año de residencia. El adjunto de neonatología es quien realiza la ventilación y coordina la reanimación. Se administrará asistencia respiratoria con presión positiva mediante un flujo de gas de 8 l/min, según las recomendaciones actuales de la SEN, con un dispositivo de soporte respiratorio no invasivo con pieza en T para inspiraciones, siendo el PIP administrado inicialmente de 20 cmH₂O y la PEEP mediante una válvula de 5 cmH₂O, con una frecuencia respiratoria de 40 a 60 por minuto. Las recomendaciones de fracción inspiratoria de oxígeno inicial, en el momento de este estudio, fueron de 0,3^(12,14,110) y las cifras de saturación de oxígeno preductal no deben superar los rangos descritos por Dawson y Vento⁽¹¹²⁾, siguiendo las recomendaciones internacionales y específicamente de la SENeo^(12,14,96,110). En base a esto, los asistentes pueden modificar la FiO₂, según su criterio y la respuesta a las medidas iniciales, guiándose por el pulsioxímetro (saturación de oxígeno y frecuencia cardíaca) y/o detección de FC mediante auscultación.

El equipo clínico de reanimación determinó, según la necesidad, si proporcionar VPP o CPAP y el resto de medidas de reanimación (compresiones torácicas, medicación y vía de administración), de acuerdo con directrices de las guías internacionales y españolas de 2010 para la reanimación neonatal^(14,110,113) dando gran importancia a una estrategia de ventilación protectora y disminuyendo la PIP inmediatamente de acuerdo con la mejoría de FC y estabilidad pulmonar (evaluación clínica de la expansión torácica) para guiar la ventilación. En el grupo MFR visible, el Vte también ayudo a guiar la reanimación. Los criterios de intubación en paritorio se definieron por la presencia de apnea, respiración ineficaz o ningún aumento de la FC a pesar de ventilación con mascarilla adecuada durante, al menos, 60 segundos o si hay necesidad de compresiones torácicas.

Monitorización durante el seguimiento del paciente. Además de la monitorización habitual de saturación preductal de oxígeno, FiO_2 suministrada, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria, se colocó entre el dispositivo de ventilación y proximal a la mascarilla un monitor de función respiratoria NM3 (Philips Respironics® Eindhoven, TheNetherlands) que muestra y registrar el flujo de gas, V_t y la presión de la vía aérea. De esta forma se midió la mecánica y función respiratoria durante los primeros 10 minutos tras reanimación (V_{te} , CO_{2et} , flujo de gas mezcla, presión del gas mezcla durante la inspiración y al final de la espiración, frecuencia respiratoria y tiempo inspiratorio durante la insuflación). Un sensor de flujo combinado con capnografía no invasiva se coloca entre el dispositivo respiratorio de pieza en T del respirador y la mascarilla nasobucal y medirá el flujo. El espacio muerto adicional del dispositivo de sensor de flujo fue diseñado para mantener volúmenes menores de 0.8 ml. El MFR calcula automáticamente el volumen tidal que pasa a través del sensor de presión diferencial integrando la señal del flujo. De esta forma realiza la medición del V_{ti} y V_{te} al medir el flujo de gas hacia y desde el recién nacido, respectivamente, integrando la señal de flujo (principio de funcionamiento por absorción infrarroja no dispersiva, óptica de haz único radiométrico de doble longitud de onda, sensor de corriente principal). Las presiones se medirán directamente en el circuito próximas a la mascarilla. Las mediciones son grabadas y digitalizadas usando un programa de grabación de la fisiología de la respiración neonatal (Spectra software, Grove Medical, Hampton, UK).

El MFR realizará un registro en tiempo real, desde el expulsivo del recién nacido, de las actuaciones sobre la estabilización y asistencia pulmonar. De la misma forma se realizó grabación mediante video para revisar la reanimación, con especial atención a la administración de VPPI de cada paciente. Se utilizó además para resolver cualquier ambigüedad relacionada con el registro del MFR, la asistencia respiratoria administrada o alguno de los eventos, incidentes ocurridos durante esta estabilización.

El equipo clínico está formado y entrenado en la lectura e interpretación rápida de curvas y datos numéricos del MFR, no solo los adjuntos de neonatología, sino desde el comienzo de la capacitación como residentes. Este entrenamiento no solo se destina al paritorio, sino durante la ventilación mecánica de los propios ventiladores de la UCIN que muestran pantallas con curvas de función pulmonar. De esta forma están acostumbrados a identificar la fuga de máscaras y a ajustar la posición de la mascarilla o la PIP según sea necesario. Una cámara móvil grabó todas las reanimaciones. El pulsioxímetro integrado en el MFR (Masimo Corporation, Irvine, CA®) será ajustado a la máxima sensibilidad colocándose en la muñeca derecha del bebé para medir la saturación de oxígeno (SpO_2) y FC. Se consideró clínicamente significativo una disminución $>15\%$ de SpO_2 o >15 lpm de FC⁽⁶⁵⁾.

Criterios de administración de surfactante y técnica. Necesidades de oxígeno por encima del 30% en ventilación espontánea soportada con presión no invasiva continua o discontinua y administración sistemática en todos los pacientes prematuros que precisan intubación por su patología respiratoria (Anexo 2). Se administró mediante técnica no invasiva manteniéndose el paciente en ventilación espontánea soportada con presión no invasiva durante su administración, se consideró LISA o MIST. Son varias las técnicas descritas de terapia con administración de surfactante mínimamente invasiva. Kribs y col. describieron la administración de surfactante en neonatos con respiración espontánea y CPAP⁽¹¹⁴⁾. Nuestro grupo, al igual que el grupo de Kribs, usa una sonda flexible colocado en la tráquea con técnica de intubación traqueal habitual para la administración de surfactante.

Criterios de administración de intubación y técnica. Los criterios de intubación y posterior ventilación mecánica, en la UCIN durante las primeras 72 horas después del parto, se definieron como $FiO_2 >0.4$ con CPAP de 6 cmH₂O, acidosis ($pH <7.20$), $pCO_2 >65$

mmHg en gases en sangre arterial o capilar, más de cuatro episodios de apnea o dos de ellos que requirieran VPP con mascarilla.

6.1.5 Tamaño muestral.

El objetivo primario fue la medición del volumen corriente durante el VPP. Los datos previos de nuestra experiencia, midiendo el V_t en un análisis previo al estudio, en 20 pacientes con MFR no visible, mostró un V_t medio >6 ml/kg en el 70% de los pacientes.

El tamaño muestral se ha calculado en función del número de pacientes con un V_{te} medio >6 ml/kg mediante GRANMO 7.12. Trabajamos sobre la hipótesis de que “el grupo de MFR visible tiene menos pacientes con un V_{te} >6 ml/kg”. Un tamaño muestral de 82 pacientes (41 en cada grupo) fue suficiente para detectar una reducción clínicamente importante en 30% de los pacientes de tener un V_{te} medio >6 ml/kg, desde 70% a 40%, con 80% de potencia y aceptando un error alfa de 5% y un error beta del 20% en un contraste bilateral.

Usando el objetivo secundario, un tamaño muestral de 126 pacientes (63 en cada grupo) fue suficiente para detectar una reducción clínicamente importante (10%) en la necesidad de surfactante de 45% a 35%, con 80% de potencia y aceptando un error alfa de 5%.

En el año 2013, en nuestra Unidad nacieron entre 23^{+0} y 27^{+6} semanas 47 pacientes, de los que precisaron administración de surfactante 35 pacientes (74%) y ventilación mecánica por un periodo superior a 2 horas 32 pacientes, siendo la FiO_2 máxima media en los primeros 10 minutos de vida de 47%, mientras que entre 28^{+0} y 31^{+6} semanas nacieron 111 pacientes, precisando surfactante 37 (33%) y ventilación mecánica 47 pacientes, siendo la FiO_2 máxima media en los primeros 10 minutos de vida de 42%. Con este número de pacientes en 16-18 meses habremos alcanzado los pacientes necesarios para concluir la hipótesis, teniendo en cuenta una pérdida de pacientes que dependerá sobre todo de un registro y grabación adecuado.

Habiendo detectado diferencias en los parámetros respiratorios con los pacientes reclutados, no consideramos la necesidad de reclutar más pacientes para demostrar los objetivos secundarios o resultados a largo plazo, donde por la gran cantidad de variables que influyen, necesitaríamos un tamaño muestral muy grande para realizar un análisis multivariante. Además, para una potencia del 80% y un error alfa del 5%, se necesitan 50 niños en cada grupo para detectar un tamaño del efecto de 0.5, considerado como "medio" (Cohen y col, 1988)⁽¹¹⁵⁾. Se asume un contraste unilateral, considerando que el grupo con MFR no visible tendrá un mayor volumen corriente.

Con los resultados del estudio (reducción del Vte medio >6 ml/kg de 69,2 a 42,6% de insufoluciones), se obtiene una potencia del 81% (calculada a partir de la tabla 1). Finalmente, en el estudio, analizamos y comparamos entre los grupos, Vte claramente nocivos superiores a 8 ml/kg, de acuerdo con la bibliografía ya explicada en la introducción.

			MFR_Visible		Total
			0 No	1 Sí	
Vt_VPPKG.r	0 <=6	Recuento	16	31	47
		% dentro de MFR_Visible	30.8%	57.4%	44.3%
	1 >6	Recuento	36	23	59
		% dentro de MFR_Visible	69.2%	42.6%	55.7%
Total		Recuento	52	54	106
		% dentro de MFR_Visible	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 1. Tabla de contingencia para variables volumen tidal durante la VPP/kg de peso del recién nacido (Vt_VPPKG.r) en los grupos con monitor de función respiratoria visible o no (MFR_Visible), para el cálculo del tamaño muestral y confirmación de idoneidad del cálculo previo tras la realización del estudio. $p=0.006$.

6.1.6 Experiencia previa del Grupo de Investigación

El Servicio de Neonatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón tiene un nivel III C, con unos 5.900 nacimientos al año.

Todos los adjuntos del Servicio de Neonatología y, por lo tanto, los 2 adjuntos miembros de cada equipo reanimador están formados y tienen el certificado como Instructor en Reanimación Neonatal Completa, realizando como docentes bimensualmente “cursos de reanimación y estabilización neonatal” acreditados por la SENEo y el Consejo Español de RCP (CERCP) perteneciente al European Resuscitation Council, además de la asistencia habitual en paritorio, estando habituados al uso del dispositivo respiratorio de MFR. La disponibilidad de adjuntos en paritorio en el Servicio es durante las 24 horas del día.

El personal sanitario, tanto médico como de enfermería, tiene un alto nivel de especialización en la estabilización de pacientes en paritorio. La toma de decisiones y su ejecución, será realizada por los médicos adjuntos incluidos en el equipo investigador, ampliamente cualificados y entrenados en reanimación y estabilización neonatal. Además, dos residentes intervienen como ayudantes durante la reanimación y en el caso necesario las matronas, las cuales realizan los descritos “cursos de reanimación y estabilización neonatal” cada dos años.

6.2 Formulario de recogida de datos

6.2.1 Variables demográficas.

Edad gestacional, definida en semanas y días de amenorrea. En los casos en los que no se disponía de ese dato por no control del embarazo, se utilizó la ecografía realizada a la madre al ingreso y/o antes del parto.

Peso al nacimiento (en gramos).

Sexo.

Vía de parto: eutócico, instrumental (fórceps o ventosa), cesárea.

6.2.2 Variables prenatales

Ecografía fetal patológica: se ha considerado ecografía patológica en los casos de CIR o bajo peso para edad gestacional, así como rotura prematura de membranas con oligoamnios severo de más de 3 semanas de evolución.

Oligohidramnios severo: definido como un índice de líquido amniótico menor de 5.

Crecimiento intrauterino restringido (CIR): definido como,

- Peso fetal estimado por ecografía por debajo de percentil 3 para la EG y sexo, independientemente de la presencia de alteración hemodinámica en el doppler.
- Peso fetal estimado por ecografía entre el percentil 3 y 10 para la EG y sexo, asociada a una o más de las siguientes alteraciones en la evaluación hemodinámica del doppler:
 - Índice de pulsatilidad (IP) del doppler en arteria umbilical por encima de percentil 95 para la EG y/o
 - IP medio doppler de las arterias uterinas por encima de percentil 95 y/o
 - Doppler de la arteria cerebral y/o índice cerebro placentario (ICP) por debajo del percentil 5 para la EG.

Bajo peso para edad gestacional: peso fetal estimado por ecografía entre percentil 3 y 10 para la edad gestacional y sexo, con evaluación doppler normal.

Administración de corticoides prenatales:

- Ciclo completo de corticoides: dos dosis de corticoides administradas a la madre (celestone 24 mgr totales) entre 24 horas y 7 días antes del parto. En caso de que pasen más de 7 días debe constar una dosis de recuerdo previo al parto para considerar ciclo completo.
- Ciclo parcial o incompleto de corticoides: se ha administrado alguna dosis, pero no se ha completado la pauta correctamente o en el momento del parto han pasado más de siete días desde su administración.

Corioamnionitis clínica. Criterios diagnósticos:

- Fiebre materna $> 37.8^{\circ}\text{C}$,
- y dos o más de los siguientes criterios clínicos menores:
 - Taquicardia materna (>100 latidos/minuto).
 - Taquicardia fetal (>160 latidos/minuto).
 - Leucocitosis materna (>15000 leucocitos/mm³).
 - Irritabilidad uterina (definida como dolor a la palpación abdominal y/o dinámica).
 - Leucorrea vaginal maloliente.

6.2.3 Variables clínicas postnatales en paritorio

Puntuación de APGAR, de 0 a 10 según el score de Virginia Apgar, al minuto, 5 y 10 minutos

Saturación de oxígeno (SpO_2), en porcentaje.

Necesidades de oxígeno, en porcentaje. En nuestro centro los objetivos de saturación de oxígeno se han ido adaptando a las recomendaciones vigentes desde el año 2015^(14,30). Definimos FiO_2 en los primeros 10 minutos de vida para obtener la máxima cantidad administrada, y el porcentaje de tiempo con $\text{FiO}_2 > 30\%$.

Frecuencia cardíaca (FC), en latidos por minuto.

Reanimación inicial paritorio: según el anexo 1.

Asistencia respiratoria inicial, CPAP, VPPI o intubación orotraqueal (ver anexo 1 y 2).

Tiempo en iniciarse dicha asistencia respiratoria desde el expulsivo, duración de la asistencia

Intubación en paritorio, en porcentaje (ver anexo 1).

Eventos adversos: fugas.

Con los datos de función respiratoria ofrecidos por el MFR, se puede calcular el porcentaje de fuga entre la mascarilla y la cara o alrededor del tubo endotraqueal (TET). La fuga aérea será calculada como un porcentaje del volumen de gas que no retorna y no es detectado a través del sensor de flujo durante la espiración tras el volumen de gas que pasa durante la insuflación, matemáticamente como: fuga (%) = $[(V_{ti}-V_{te})/V_{ti}] \times 100^{(20,52,65)}$. Consideramos clínicamente importante una fuga a través de la mascarilla >75% del volumen corriente. Para una lectura práctica y rápida, un V_{ti} 4 veces mayor que el V_{te} sugirió una fuga, confirmándola al interpretar las curvas de función pulmonar. Gráficamente, como describimos en el punto 2.1.2 (figura 5 y 6), se presenta como la diferencia en el área bajo las curvas de flujo ascendente (insuflación) y la descendente (espiración) hasta flujo cero^(52,57).

Por ejemplo, en este paciente con un peso de 870 gramos, el V_{ti} de 106,9 ml y 40 ml (figura 12) marca claramente una fuga (>75% de la fuga de la máscara), confirmada en la forma de las diferentes curvas tanto en el análisis tras exportar los datos del MFR, como de la pantalla del MFR durante la reanimación (Figura 13A y B).

T	U	V	W	X	Y	Z
VTi (mL)	VTe (mL)	PIP (cmH2O)	MAP (cmH2O)	PEEP (cmH2O)	Freq-t (br/min)	ETCO2
4.2	4.9	20.1	11.8	6.1	33	33
4.9	2.3	19	11.1	4.5	34	17
106.9	0	10.4	4.8	2.1	34	3.5
40	0.2	17.5	9.1	5.1	36	2
4.8	4.3	22.6	13.7	6.5	32	37
4.1	4.1	22.2	12.4	6	35	37
4.2	4.3	21.3	13.4	6.2	38	39

Figura 12. Datos numéricos en Excel exportados desde el MFR. Marcado en recuadro verde un ejemplo de fuga aérea por mascarilla.

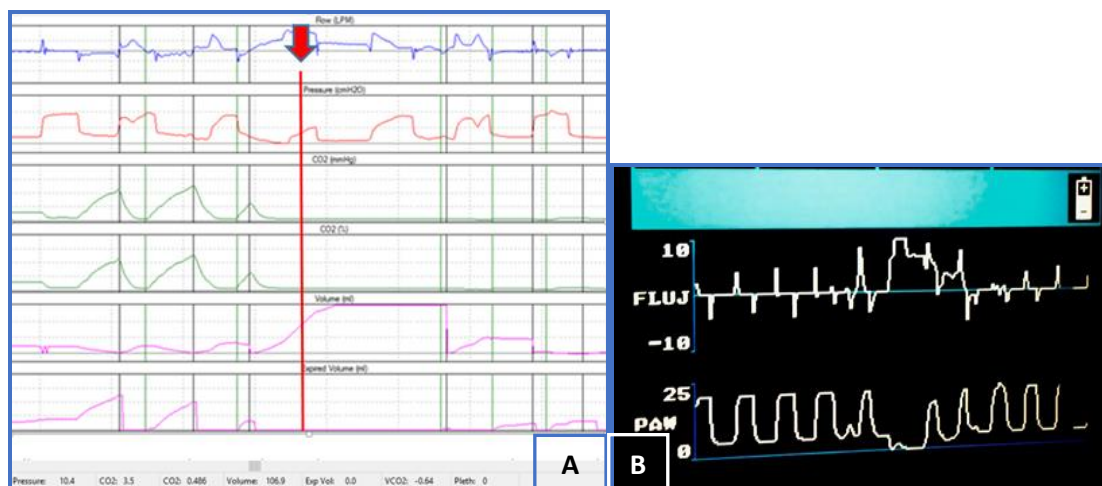


Figura 13. Curvas de flujo, presión, CO2, Vti y Vte recogidas del MFR. Ambas muestran una fuga: A) tras exportar los datos para análisis posterior. En la parte inferior se puede ver los valores numéricos según donde se ubique el cursor. B) visualización de la pantalla del MFR con las curvas de flujo y presión durante la reanimación del mismo paciente.

Eventos adversos: obstrucción.

La obstrucción aérea clínicamente importante fue arbitrariamente definida, en los diferentes estudios con MFR descritos, como una reducción del 75% en el Vte comparado con el valor basal medio de 10 insuflaciones previas a la insuflación obstruida o un incremento del 75% en el Vte tras la corrección de la obstrucción. La obstrucción también se caracteriza en los datos del MFR por una reducción similar en los Vt inspirados y espirados^(52,56,65,67,73,74). En estudios observacionales previos de Finer y col.⁽⁶⁷⁾ o el de Schmölzer y col.⁽⁶⁵⁾, contabilizaban los pacientes que presentaban alguna obstrucción durante la VPP, mientras que en nuestro estudio describimos las insuflaciones con obstrucción entre todas las insuflaciones administradas.

Las revisiones del video confirmaron estos eventos adversos. Los Vte medidos incorrectamente secundarios a fuga u obstrucción, fueron eliminados del análisis.

El porcentaje, tanto de fugas como de obstrucciones, se calculó con el número de insuflaciones con dichos eventos adversos, respecto al número total de insuflaciones administradas.

VARIABLE OBJETIVO: Volumen corriente. El MFR calcula automáticamente el Vt que pasa por el sensor de flujo tanto en inspiración (Vti) como en espiración (Vte). Este último es el que nos indica el Vt real que ha llegado al paciente^(48,51,65,73,99,116-119). Durante la ventilación con volumen garantizado, la presión PIP de cada insuflación depende del Vte de la insuflación anterior^(48,49,99,102,118).

Examinamos cada una de las insuflaciones administradas a los recién nacidos, de forma cegada por dos reanimadores (GZS y SZS), tanto el MFR como con los videos de las grabaciones de las reanimaciones.

El tipo de respiraciones se dividieron en dos categorías según lo descrito por te Pas y col⁽⁷³⁾ y también Kaufman y col⁽⁵¹⁾: insuflaciones y respiraciones espontáneas. No diferenciamos entre las insuflaciones y las respiraciones asistidas o espontáneas que coinciden con la insuflación porque estos estudios muestran que no hay diferencias en el volumen corriente. Además de que las segundos (respiraciones coincidentes con insuflaciones), representaron un número mínimo tanto en el estudio de te Pas, Kaufman como en el nuestro (tabla 2)^(51,73,120). Tampoco diferenciamos entre las respiraciones espontáneas realizadas durante la administración de CPAP y las realizadas entre insuflaciones de VPP, por la misma razón. Además, una vez que aparecen las respiraciones espontáneas, el recién nacido inicia rápidamente una respiración espontánea mantenida.

Table 2 Respiratory parameters for all four groups

	Inflations	Assisted inflations	Spontaneous breaths between PPV	Breaths during CPAP
n (%)	1538 (59)	283 (11)	64 (3)	720 (27)
Mask leak (%)*	39 (26–53)	56 (46–81) p=0.09†	59 (16–87) p=0.72†	24 (20–41) p=1.0†
Tidal volume (ml/kg)*	8.3 (5.7–10.7)	9.3 (4.5–11.8) p=1.0†	3.2 (2.4–3.9) p=0.013†	3.3 (2.3–5.9) p=0.001†
PEEP (mm Hg)	5.1 (1.4)	4.9 (1.1) p=1.0	2.3 (1.9) p=0.001	4.1 (1.4) p=1.0
PIP (mm Hg)	28.7 (5.0)	29.6 (1.5)		
Ti (s)	0.6 (0.2)	0.7 (0.2)	0.5 (0.3)	0.8 (0.7)
RR (/min)	50 (11)	47 (9)	66 (27)	38 (12)

Values are presented in mean (SD) unless indicated.

*Median (IQR).

†p Value compared with inflations.

CPAP, continuous positive airway pressure; PEEP, positive end expiratory pressure; PIP, peak inflation pressure; PPV, positive pressure ventilation; RR, respiratory rate.

Tabla 2. Patrones de respiraciones durante estabilización y reanimación neonatal. Con permiso de Georg M Schmölzer (2020). Tabla 2 de "Mask ventilation of preterm infants in the delivery room", *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2013; 98 (5): F405-410 ⁽⁵¹⁾.

En cualquier caso, los tipos de respiración se identificaron mediante video y análisis en el MFR de las curvas de PIP, PEEP, Vt inspiratoria y espiratoria y tiempo de insuflación. Es fácil distinguir las insuflaciones asistidas y no supone más del 4%, porque disminuimos la VPP tan pronto como el recién nacido comienza a respirar espontáneamente. En ese momento, administramos CPAP. El Vt durante las insuflaciones asistidas es igual a las insuflaciones, ya que el esfuerzo respiratorio espontaneo del paciente no supera la presión de insuflación y el Vt depende principalmente de la PIP.

CO₂ espirado

Como marcador de adecuada relación ventilación/perfusión pulmonar. El nivel de CO₂et durante la estabilización y reanimación inicial, representa el movimiento de la sangre que contiene dióxido de carbono a los pulmones y, por lo tanto, se convierte en un sustituto del flujo sanguíneo sistémico generado por la reanimación (gasto cardíaco). Durante el inicio de la perfusión y reclutamiento pulmonar, los niveles de CO₂et ascienden, marcando el tiempo necesario hasta la recuperación o establecimiento de la circulación espontánea. Esta relación del nivel de CO₂et con el flujo sanguíneo sistémico es fuerte porque durante la RCP, el nivel de CO₂et se vuelve menos dependiente de la producción de CO₂ y la ventilación minuto y más dependiente del gasto cardíaco^(56,121-130). Posteriormente es reflejo del grado de ventilación durante la estabilización y reanimación.

Variables de función pulmonar: tiempo de inspiración, PIP, PEEP, presión media en la vía aérea (PMVA), volumen minuto de ventilación, frecuencia respiratoria.

6.2.4 Variables de evolución analizadas.

Evaluamos la repercusión tras las maniobras de ventilación en la reanimación, siendo las más importantes, definidas en los objetivos del estudio, la necesidad de administración de surfactante o asistencia respiratoria con ventilación mecánica en las primeras 72 horas de vida (no necesidad o mayor de dos horas). A medio, largo plazo analizaremos la morbilidad y mortalidad.

Índice de CRIB: El índice de CRIB se utiliza como indicador pronóstico de mortalidad en pacientes prematuros menores de 32 semanas de gestación y con un peso menor de 1500 gramos al nacer⁽¹³¹⁾. Este índice se compone de las siguientes variables: edad gestacional, peso al nacimiento, exceso de bases, malformaciones congénitas, fracción de oxígeno inspirada (FiO₂) mínima y máxima a las 12 horas de vida.

Necesidad de administración de surfactante pulmonar en los primeros 3 días de tras el nacimiento. En el año 2014 se implantó su administración en pacientes en ventilación espontánea sin necesidad de conexión a ventilación mecánica mediante técnica mínimamente invasiva. Los criterios de administración son necesidades de oxígeno por encima del 30% en ventilación espontánea soportada con presión no invasiva continua o discontinua con CPAP de al menos 6 cmH₂O y administración sistemática en todos los pacientes prematuros que precisan intubación por su patología respiratoria (ver anexo 2).

Edad al administrar la primera dosis: en horas.

Nº de dosis de surfactante administradas: Los criterios de administración de una segunda dosis de surfactante no han variado durante el periodo de estudio estando indicada

cuando el paciente presenta necesidades de oxígeno por encima del 40% en los primeros 3 días de edad. Se ha recogido el número de dosis administradas (ver anexo 2).

Asistencia respiratoria al ingreso en UCIN: se valoró el tipo de soporte respiratorio necesario al ingreso en la UCIN, clasificándose en: sin necesidad de soporte respiratorio, gafas nasales, CPAP, ventilación mecánica convencional. No realizamos ventilación mecánica de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) profiláctica (ver anexo 2).

Necesidad de ventilación mecánica en los primeros 3 días de tras el nacimiento, definido como necesidad de $FiO_2 > 0.4$ con CPAP al menos de 6 cmH₂O, acidosis ($pH < 7.20$), $pCO_2 > 65$ mm Hg en gases en sangre arterial o capilar o más de cuatro episodios de apnea por hora o dos de ellos que requieren VPP (ver anexo 2).

Tiempo de Ventilación mecánica en los primeros 3 días de edad postnatal: en horas.

Tiempo de ventilación mecánica total: en horas.

Neumotórax: definido como la presencia de aire en el espacio pleural que despegas las superficies serosas del pulmón provocando un colapso pulmonar y disminuyendo la capacidad ventilatoria. Hemos incluido y separado tanto el neumotórax a tensión como el enfisema intersticial.

Afectación neurológica ecográfica:

- Hemorragia intraventricular (HIV) grave: grado III-IV según la clasificación L.A. Papile⁽¹³²⁾.
- Leucomalacia periventricular persistente, micro o macroquística (LPV) según la clasificación de L. de Vries y col⁽¹³³⁾.
- Otras afectaciones neurológicas severas: Hemorragia o infarto cerebeloso.

Retinopatía de la prematuridad, definida como estadio III o enfermedad *plus*.

Sepsis o bacteriemia nosocomial, definida por un hemocultivo positivo o por clínica y analítica sugestiva pasados los primeros 3 días tras el nacimiento con decisión clínica de tratar con antibióticos durante al menos 7 días a pesar de la ausencia de cultivos positivos⁽¹³⁴⁾.

Enterocolitis necrotizante, con estadios de Bell de 1978, modificados por Walsh y Kliegman en 1986 IIA y IIB⁽¹³⁵⁾.

Ductus Arterioso Persistente (DAP), evidenciado por ecocardiografía como DAP moderado (> 1,5mm) y considerándose únicamente los casos con repercusión hemodinámica con indicación de tratamiento (ibuprofeno y/o necesidad de ventilación mecánica o soporte inotrópico).

Necesidad de intervención quirúrgica (cierre percutáneo) de DAP.

Displasia Broncopulmonar: se define como la necesidad de oxígeno >21% o soporte respiratorio con presión positiva durante más de 28 días. Con una graduación de su severidad según la situación a las 36 semanas de EPM en:

- DBP tipo 1 (leve): respira aire ambiente.
- DBP tipo 2 (moderada): FiO₂ < 0,30.
- DBP tipo 3 (severa): FiO₂ ≥ 0,30 y/o CPAP alto flujo o VM.

En caso de dependencia de oxígeno menor de 30% se confirmara dicha necesidad con la realización del test de reducción de oxígeno (definición fisiológica)^(109,136). La instauración de la realización del test de reducción de oxígeno es de suma importancia para la correcta graduación del grado de DBP en pacientes con necesidad de oxígeno <30% a las 36 semanas de edad postmenstrual.

Éxito antes del alta hospitalaria: se ha recogido la mortalidad durante su hospitalización. El análisis de la mortalidad es uno de los objetivos de este estudio y se ha tenido en cuenta

a la hora de evaluar variables indicativas de morbilidad ya que están condicionadas por la mortalidad, de ahí el análisis de la variable supervivencia libre de displasia broncopulmonar al alta hospitalaria al ser un parámetro más objetivo.

Supervivencia Libre de Displasia Broncopulmonar moderada-severa (SL-DBP 2-3).

El diagnóstico de DBP y la supervivencia deben analizarse de forma conjunta, ya que el aumento de la supervivencia derivado de los avances en las terapias respiratorias, se produce generalmente a expensas de los pacientes con patología pulmonar más grave, y por tanto con mayor riesgo de desarrollar DBP. Debemos tener en cuenta también los pacientes que fallecen por insuficiencia respiratoria antes de alcanzar el diagnóstico de DBP a las 36 semanas de edad postmenstrual, ya que representan el espectro más grave de esta patología.

Estancia en UCIN, definida en días y excluidos los fallecidos durante el ingreso en UCIN.

Estancia hospitalaria, definida en días y excluidos los fallecidos durante el ingreso.

6.3 Análisis estadístico.

El análisis estadístico de los datos se ha realizado mediante el programa IBM SPSS Statistics para Windows, Versión 24.0 (Armonk, NY: IBM Corp.).

El análisis descriptivo de los datos se ha realizado mediante medidas de tendencia central y dispersión en las variables cuantitativas y distribución porcentual en las variables cualitativas. Los resultados se presentan como media (desviación estándar) para variables continuas con distribución normal y mediana (rango intercuartílico) cuando la distribución estaba sesgada. Análisis fue por intención de tratar. Para todos los parámetros respiratorios, se calculó el valor promedio para cada recién nacido y luego, la media o mediana de esas medias fue calculada. Las variables de distribución normal fueron estudiadas por la prueba de Kolmogorov-Smirnoff.

Para el análisis bivalente del Vt durante las insuflaciones y respiraciones espontáneas, características clínicas y variables de evolución se compararon utilizando la prueba t de Student y el análisis de varianza (ANOVA) para comparaciones paramétricas y la prueba de Mann-Whitney U y prueba de Kruskal-Wallis para comparaciones no paramétricas para variables continuas y la prueba de Chi cuadrado (χ^2) para variables categóricas. Para las comparaciones se consideró estadísticamente significativo el valor de $p < 0,05$.

Reanalizamos los datos estratificando por edades gestacionales entre 23⁺⁰ a 27⁺⁶ semanas de EG, 28⁺⁰ y 29⁺⁶ semanas y 30⁺⁰ a 31⁺⁶ semanas de EG.

Para el análisis multivariante se realizó un análisis de regresión logística binaria de variable respuesta binarias para MFR visible en aquellos que presentaron Vte >6 ml/kg, PIP >20 cmH₂O y CO₂et <35 mmHg. Se seleccionaron las variables a incluir en función de su relevancia teórica y la significación encontrada en análisis bivalente. Se ajustó el número de variables incluidas en cada análisis según el número de eventos/no eventos de la variable respuesta. Dada su relevancia clínica la edad gestacional se incluyó en todos los modelos.

6.4 Consideraciones éticas.

Se ha respetado en todo momento confidencialidad del paciente mediante la disociación de los datos de forma que no se han incluido en la recogida aquellos que permitan la identificación del paciente. Los datos han sido tratados según La **Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal**, (LOPD). El acceso a los datos de la historia clínica y la disociación de los mismos ha sido realizado exclusivamente por el Investigador Principal (Gonzalo Zeballos Sarrato) siendo en este caso uno de los médicos responsables de la asistencia clínica de estos pacientes y sujeta por tanto al secreto profesional.

El acceso se ha realizado a través de la historia clínica informática del hospital quedando en todo momento registrado su acceso a la misma.

Se han acatado las normas dispuestas en la Declaración de Helsinki vigente (Brasil, octubre 2013) sobre investigación clínica.

Se han respetado íntegramente los derechos fundamentales de la persona, de acuerdo con las normas esenciales de la Bioética, normas sanitarias y de Buena Práctica aplicables al estudio.

El estudio ha sido aprobado y supervisado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Gregorio Marañón.

Se obtuvo el consentimiento informado para registrar, grabar y analizar los datos recogidos por el MFR y videos de grabación de las reanimaciones. Si el tiempo y la asistencia lo permitió, se recogía de los padres por escrito antes del nacimiento. Cuando esto no fue posible, obtuvimos el consentimiento verbal inmediato y con posterioridad se obtuvo el consentimiento informado por escrito firmado retrospectivamente.

6.5 Financiación

No se dispone de financiación para la realización del estudio.

6.6 Búsqueda de recursos bibliográficos y documentación

Tanto para el diseño como para la revisión y discusión de los resultados, realizamos una búsqueda exhaustiva de MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, el Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) y the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), utilizando un algoritmo predefinido (ver Anexo 4), incluyendo los términos de búsqueda “infant”, “newborn”, “resuscitation”, “positive pressure ventilation”, y “respiratory function monitor”. También revisamos los resúmenes de las reuniones anuales de la Pediatric Academic Society (2000-19), y realizamos una

búsqueda manual de referencias en los artículos identificados por nuestra búsqueda. No se aplicaron restricciones de idioma o período de publicación. Se excluyeron los estudios realizados en recién nacidos a término, niños mayores, adultos o en recién nacidos fuera de la sala de partos (por ejemplo, durante la anestesia). También excluimos los estudios de MFR realizados en un entorno de simulación.

Nuestra búsqueda identificó 380 estudios, 38 artículos fueron eliminados como duplicados. Después de la revisión, 333 artículos eran estudios observacionales en recién nacidos, en maniqués, animales o experimentales. Determinamos 2 ensayos clínicos aleatorizados junto a nuestro estudio^(53,120,107). Estos ensayos clínicos controlados aleatorizados examinaban el uso del MFR durante la VPP con máscara en recién nacidos prematuros de menos de 37 semanas en la sala de partos y describían la mortalidad hospitalaria. Los resultados a analizar se eligieron de acuerdo con la calificación de resultado de consenso para las pautas internacionales de reanimación neonatal⁽¹³⁷⁾. Nuestra búsqueda de ensayos clínicos reveló un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico adicional no publicado, el ensayo MONitoR (Monitoring Neonatal Resuscitation, U.S.ClinicalTrials.gov PRS, ID: NCT03256578)⁽¹⁰⁷⁾. Este estudio, se presentó en una conferencia del 11^º Dresden Symposium on Delivery Room Management and Regenerative Therapies (European Society for Paediatric Research del 5 al 7 de marzo de 2020).

RESULTADOS

7 RESULTADOS

7.1 Variables demográficas

No encontramos diferencias significativas entre los grupos en las variables demográficas ni prenatales, por lo que los definimos como homogéneos (tabla 3). No hubo partos instrumentales.

	MFRVISIBLE n=54	MFR OCULTO n=52	p
Peso al nacimiento (g)*	1133 ± 514	1078 ± 419	0.76
Edad gestacional (semanas)*	28.2 ± 2.7	28.4 ± 2.9	0.74
Bajo peso para edad gestacional/CIR	10 (18.5%)	8 (15.4%)	0.86
Varones	32 (59.3%)	28 (53.8%)	0.57
Cesarea	31 (57.4%)	32 (61.5%)	0.66

Tabla 3. Datos demográficos del recién nacido distribuidos por grupos, según MFR visible y oculto. Los valores están presentados en número (porcentaje), *media ±DS.

7.2 Variables prenatales

No hay diferencias entre los grupos en los parámetros antenatales estudiados (tabla 4).

	MFRVISIBLE n=54	MFR OCULTO n=52	p
Oligohidramnios	4 (7.4%)	5 (9.6%)	0.95
Ecografía fetal patológica	12 (22.2%)	11 (21.1%)	0.92
Corioamnionitis clínica	14 (25.9%)	15 (28.8%)	0.73
Corticoides antenatales	50 (92.6%)	50 (96.2%)	0.43

Tabla 4. Datos demográficos prenatales del recién nacido distribuidos por grupos, según MFR visible y oculto. Los valores están presentados en número (porcentaje).

7.3 Variables clínicas postnatales en paritorio

Describimos como ha sido la estabilización y reanimación inicial en paritorio (anexo 1) en ambos grupos, con MFR visible o MFR oculto.

	MFRVISIBLE n=54	MFR OCULTO n=52	p
Puntuación de Apgar al 1º minuto	6 (4-8)	6 (5-7)	0.60
Puntuación Apgar a los 5 minutos	8 (6-9)	8 (7-8)	0.42
Puntuación Apgar a los 10 minutos	9 (8-10)	9 (9-10)	0.88

Tabla 5. Datos demográficos de Apgar del recién nacido tras el nacimiento. Los valores están presentados en mediana (RIC).

En cuanto a las **necesidades de oxígeno** suplementario para mantener SpO₂ en rango normal a lo largo de los 10 primeros minutos tras el nacimiento, no difirió entre ambos grupos comparados. Mostramos en la figura 14 las mediciones a los 2, 5 y 10 minutos.

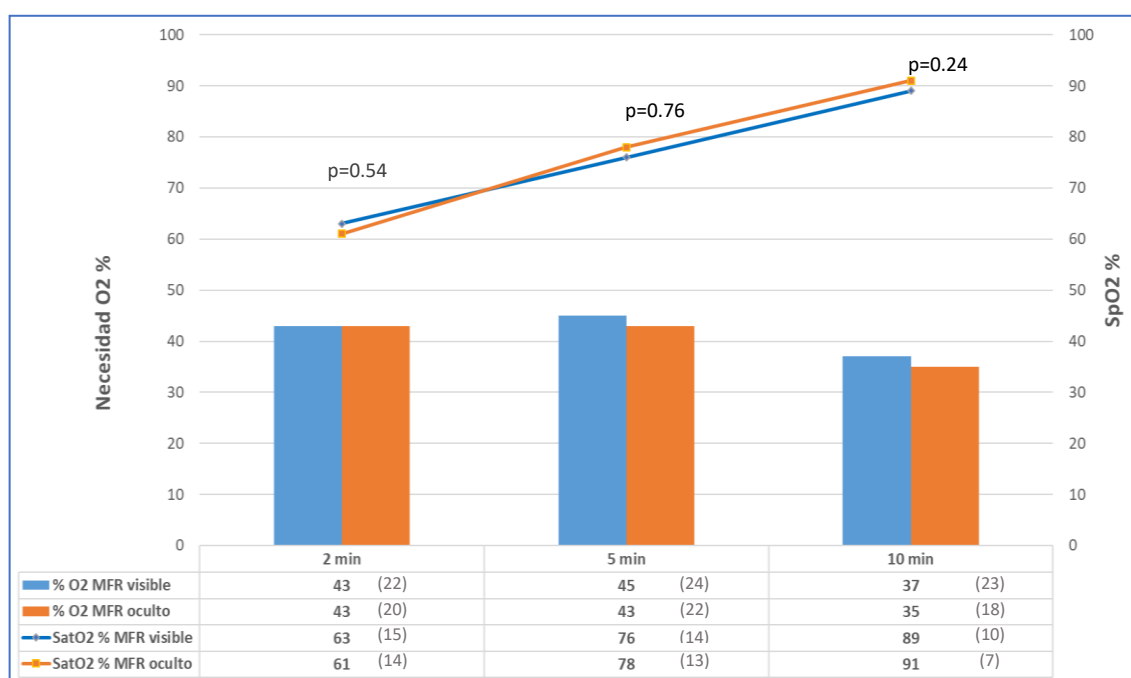


Figura 14. Necesidad de FiO₂ y SpO₂ por grupos de MFR visible u oculto durante la reanimación a los 2, 5 y 10 minutos del nacimiento. Los valores están presentados en medias (DS) de los valores de % de O₂ y SpO₂.

Mostramos en la figura 15 la evolución de la **frecuencia cardíaca** en latidos por minuto, donde tampoco hay diferencias en cuanto a la estabilización y adaptación de los recién nacidos en ambos grupos.

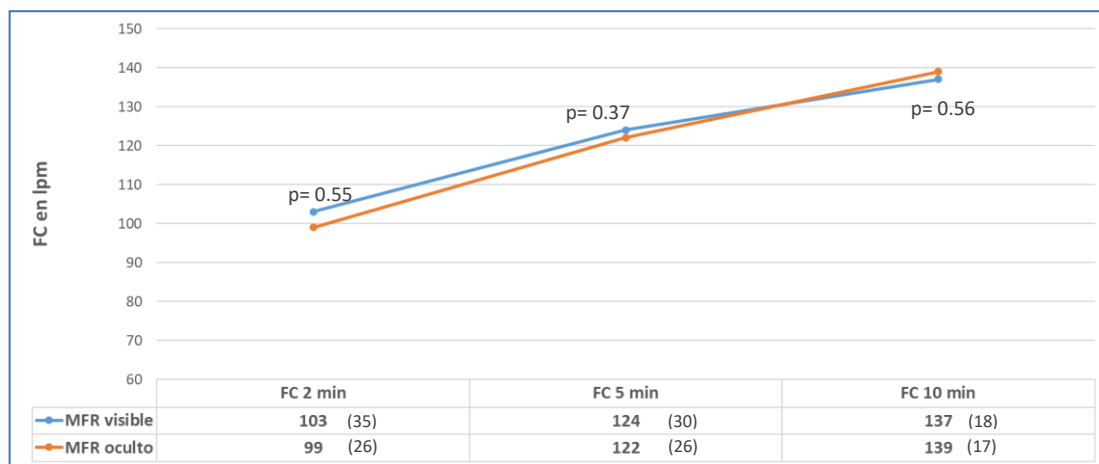


Figura 15. FC por grupos de MFR visible u oculto durante la reanimación a los 2, 5 y 10 minutos del nacimiento. Los valores están presentados en medias (DS) de los valores absolutos de FC.

No hubo diferencias entre grupos en la necesidad de **FiO2 máxima**, para alcanzar o mantener los niveles de SatO2 definidos como adecuados según las escalas de Dawson y Vento⁽¹⁰⁸⁾, durante los primeros 10 minutos de reanimación ($52 \pm 27\%$ en el grupo visible frente a $49 \pm 23\%$ en el grupo de MFR oculto, $p=0.97$).

En cuanto al porcentaje de tiempo, durante los primeros 10 minutos tras el nacimiento, con administración de **FiO2 > de 0.3**, en el grupo con MFR visible fue de 43.5 segundos (DS 43.11) mientras que en el grupo con MFR oculto fue de 50.25 segundos (DS 41.35), sin que representara diferencias estadísticamente significativas ($p=0.41$).

Es más frecuente en ambos grupos el **inicio de asistencia respiratoria** con VPP que con CPAP ($p < 0,05$), esta última durante menos de 30 segundos, con posterior inicio de VPP (figura 16 A)^(9,12,14,96,104,105,110). En cuanto al tiempo que tardó en iniciarse dicha asistencia respiratoria desde el expulsivo, no hay diferencias entre grupos respecto al tiempo en iniciar la CPAP o la VPP. Si hay diferencias dentro de cada grupo de estudio, siendo más precoz el uso de CPAP frente al uso de VPP ($p < 0.05$, figura 16 B).

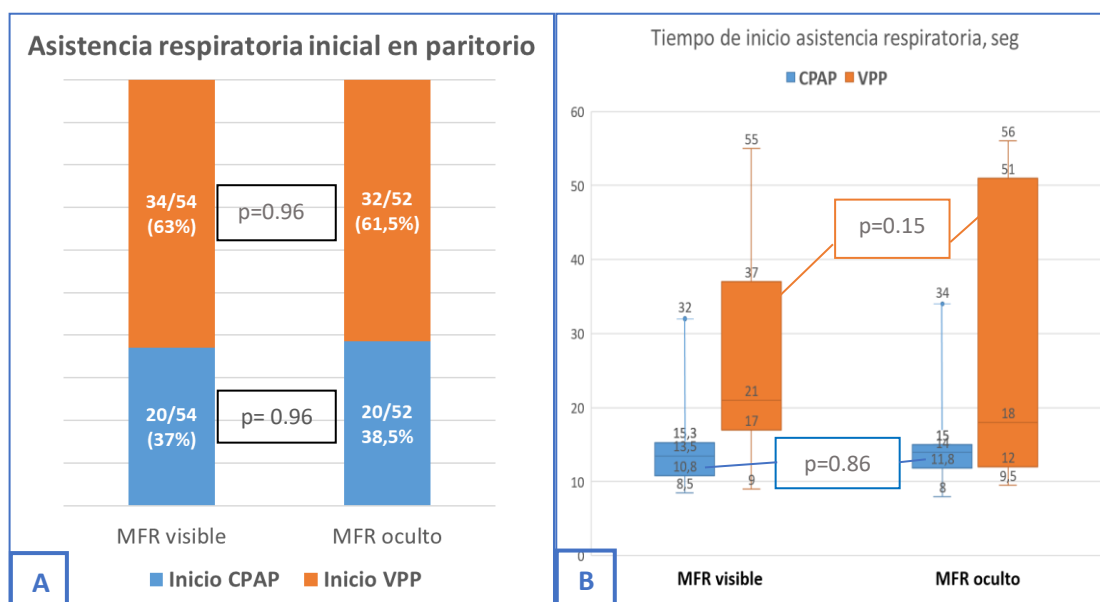


Figura 16. A) Asistencia respiratoria inicial con CPAP (menos de 30 seg) y posterior VPP o VPP desde el inicio en ambos grupos con MFR visible y oculto. Los valores están presentados en número y porcentaje. B) Tiempo en segundos hasta el inicio de dicha asistencia respiratoria. Los valores están presentados en mediana (RIC).

No hay diferencia en cuanto a necesidad de intubación entre grupos con MFR visible u oculto entre los que administró VPP desde el inicio (31 vs 21%, respectivamente, $p=0.32$) ni entre los que se inicio con CPAP (5.5 vs 3.8%, $p=0.96$).

7.4 Objetivo primario: volumen pulmonar corriente.

Eventos adversos: fuga y obstrucción.

Analizamos el número de insuflaciones donde se presenta un evento adverso, con respecto al total de insuflaciones administradas. La frecuencia de eventos adversos ha sido alta, como en estudios previos^(20,52,56,65,67,73,74), siendo mayor, estadísticamente significativo, en el grupo con MFR oculto (37.2% frente a 14.1%, tabla 6). En las respiraciones espontáneas también son mayores los eventos adversos si el MFR estaba oculto (22.8% frente a 11.5%, tabla 6). Todos los eventos adversos de las respiraciones espontáneas con CPAP analizado y descrito en el estudio fue después de administrar VPP.

Tanto fugas como obstrucciones, son mayores, con significación estadística, entre el grupo con el MFR oculto, tanto durante VPP como durante la CPAP tras estas VPP en los que iniciaron esfuerzo respiratorio eficaz (tabla 6 y 7).

Dentro de los eventos adversos, la fuga de la mascarilla facial, definida como una fuga del volumen corriente administrado mayor del 75%, es la más frecuente de los eventos adversos durante la administración de VPP ($p<0.001$), frente a la obstrucción, tanto con el MFR visible (66% frente a 34%, respectivamente) como oculto (76 frente a 24%). Pero durante la durante la administración de CPAP, es igual de frecuente que la obstrucción (tabla 6).

	VPP			Respiraciones espontáneas tras VPP		
	MFR visible n=54	MFR oculto n=52	p	MFR visible n=54	MFR oculto n=52	p
Nº de respiraciones administradas	3329	3934		7738	10806	
Eventos adversos, n (%)	471 (14.1)	1462 (37.2)	0.001	889 (11.5)	2462 (22.8)	0.001
Fuga, n (%)	310 (9.3)	1110 (28.2)	<0.001	453 (5.9)	1228 (11.4)	<0.001
Obstrucción, n (%)	161 (4.8)	352 (9)	<0.001	436 (5.6)	1234 (11.4)	<0.001

Tabla 6. Descripción de los eventos adversos: fuga y obstrucción, con respecto al total de VPP y respiraciones espontáneas con CPAP iniciadas tras la VPP. Los valores están representados en número total de eventos adversos sobre el total de las respiraciones y sus porcentajes x 100. Nº, número; VPP, ventilación con presión positiva.

	VPP			Respiraciones espontáneas tras VPP		
	MFR visible n=54	MFR oculto n=52	p	MFR visible n=54	MFR oculto n=52	p
Eventos adversos	471	1462		889	2462	
Fuga, n (%)	310 (66)	1110 (76)	<0.001	453 (51)	1228 (49.9)	<0.001
Obstrucción, n (%)	161 (34)	352 (24)	<0.001	436 (49)	1234 (51.1)	<0.001

Tabla 7. Descripción de cada uno de los eventos adversos: fuga y obstrucción, con respecto al total de eventos adversos durante VPP y respiraciones espontáneas con CPAP iniciadas tras la VPP. Los valores están representados en número total de cada uno de los eventos adversos sobre el total de los eventos adversos y sus porcentajes x 100. VPP, ventilación con presión positiva.

El poder detectar estos eventos adversos, conlleva el poder corregir la sujeción y posicionamiento, recolocando la mascarilla y así eliminar tanto la fuga como la obstrucción en el grupo de pacientes con MFR visible (tabla 8).

	VPP			Respiraciones espontáneas tras VPP		
	MFR visible n=54	MFR oculto n=52	p	MFR visible n=54	MFR oculto n=52	p
Eventos adversos	471	1462		889	2462	
Recolocación, n (%)	238 (50.6)	148 (10.1)	<0.001	398 (44.1)	346 (14.1)	<0.001
Fuga	310	1110		453	1228	
Recolocación de la fuga, n (%)	175 (55.8)	121 (10.9)	<0.001	294 (46.3)	260 (15.3)	<0.001
Obstrucción	161	352		436	1234	
Recolocación de la obst, n (%)	22 (13.7)	13 (3.7)	<0.001	57 (13)	40 (3.2)	<0.001

Tabla 8. Descripción de la recolocación de la mascarilla en cada uno de los eventos adversos: fuga y obstrucción, con respecto al total de estos eventos adversos durante VPP y respiraciones espontáneas iniciadas tras la VPP. Los valores están representados en número total de cada una de las recolocaciones para corregir el evento adverso, sobre el total de cada uno de los eventos adversos y sus porcentajes x 100. VPP, ventilación con presión positiva.

VARIABLE OBJETIVO: Volumen corriente.

Mediante la posibilidad de realizar mayor número de correcciones en la técnica de sujeción y ajuste de mascarilla durante la ventilación, presentamos los datos de como afecta a los parámetros de función pulmonar, fundamentalmente el volumen corriente y sus diferencias con el grupo con el MFR no visible. En el análisis de los Vte se excluyeron aquellas insuflaciones donde la fuga y la obstrucción eran significativas (>75%). De esta forma buscamos saber si hay diferencias y se consigue que el "Vt >6 ml/kg es menos frecuentes entre el grupo que utiliza los parámetros clínicos habituales de respuesta a las maniobras de reanimación (FC, excursión torácica) junto con el MFR visible" frente al grupo que utiliza solo los parámetros clínicos con el MFR midiendo, pero oculto.

En la comparación entre grupos con MFR visible u oculto, mostraron que durante las insuflaciones de VPP, el Vte fue mayor en el grupo con el MFR oculto (figura 17).

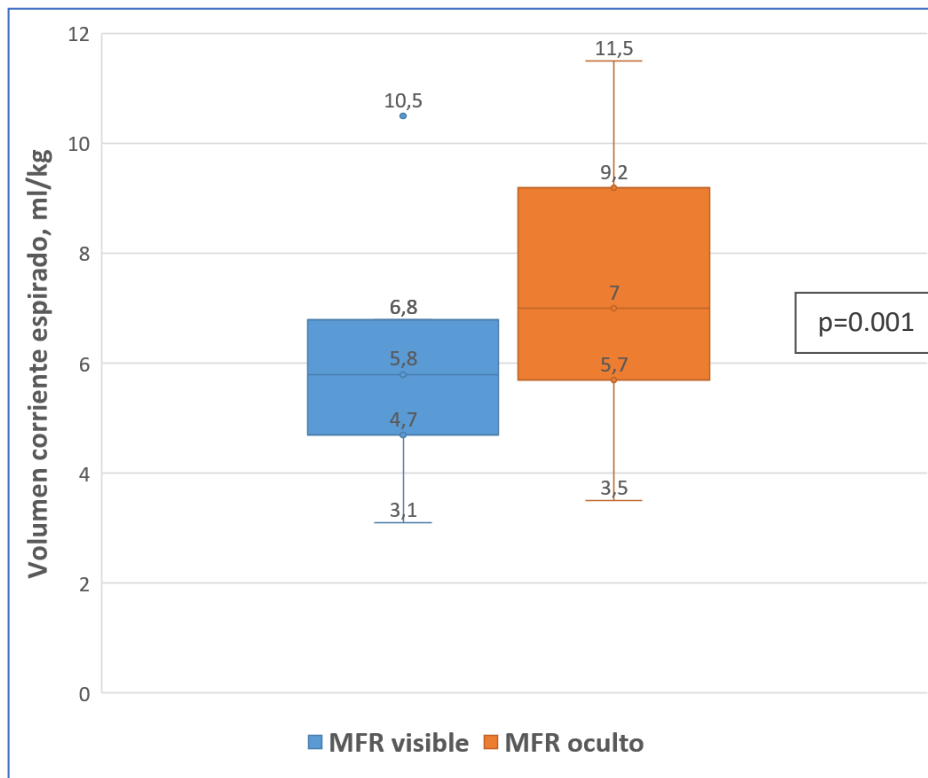


Figura 17. Muestra los volúmenes corrientes espiratorios (Vte) en ml/kg, obtenidos durante la asistencia respiratoria con VPP utilizadas en cada grupo. Los valores están presentados en mediana (RIC).

Posteriormente realizamos ese mismo análisis, estratificando por edades gestacionales. Esta diferencia se mantuvo en los recién nacidos menores de 29 semanas de gestación, no habiendo diferencias estadísticamente significativas en los \geq de 30 semanas de gestación (figura 18 y tabla 9).

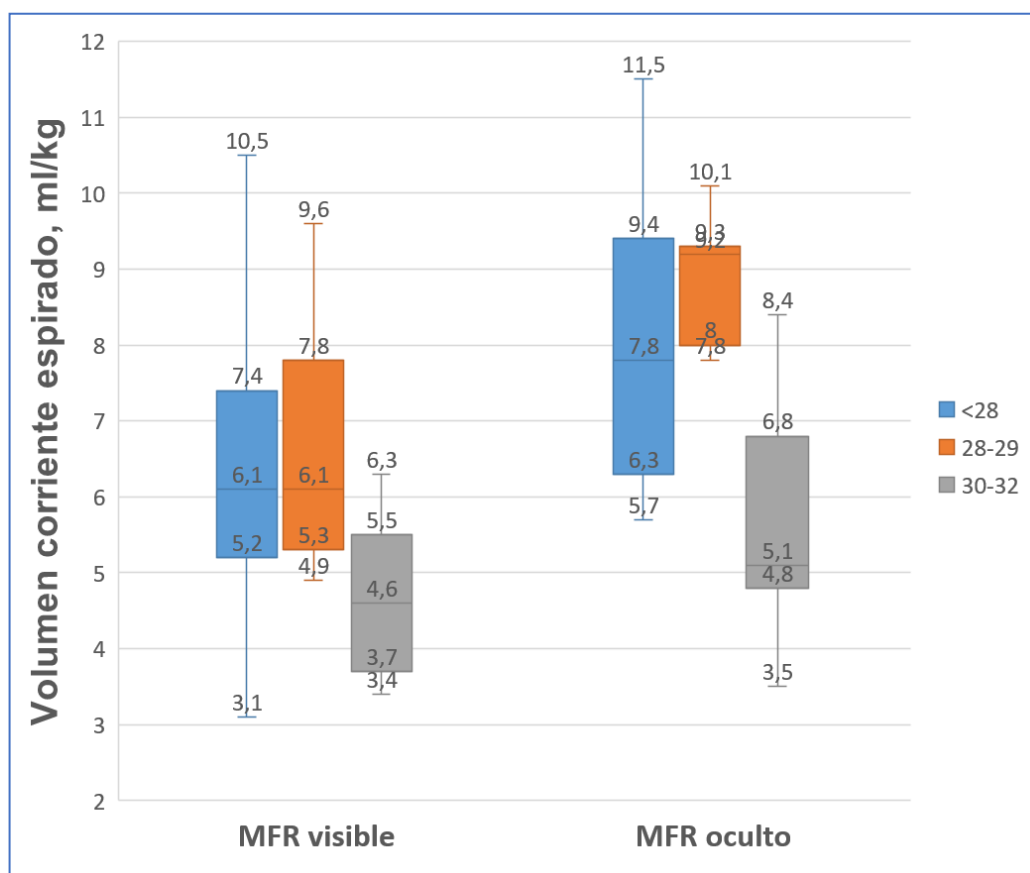


Figura 18. Muestra los volúmenes corrientes espiratorios (Vte) en ml/kg, obtenidos durante la asistencia respiratoria con VPP utilizadas en cada grupo, estratificado por edades gestacionales entre (23+0-27+6, 28+0-29+6 y 30+0-31+6 semanas). Los valores están presentados en mediana (RIC).

VPP	≤ 27 w GA			28-29 w GA			≥ 30 w GA		
	MFR visible n=26	MFR oculto n=25	p	MFR visible n=12	MFR oculto n=9	p	MFR visible n=16	MFR oculto n=18	p
Vte ml/kg	6.1 (5.2-7.4)	7.8 (6.3-9.4)	<0.005	6.1 (5.3-7.8)	9.2 (8-9.3)	0.013	4.6 (3.7-5.5)	5.1 (4.8-6.8)	0.11
Vte>6, n (%)*	12 (46)	22 (88)	<0.005	7 (58,3)	8 (88,9)	0.3	3 (18,7)	7 (38,9)	0.36
Vte>8, n (%)*	4 (15)	11 (44)	<0.001	3 (25)	7 (78)	<0.001	1 (6)	1 (5.5)	0.64

Tabla 9. Muestra los volúmenes corrientes espiratorios (Vte) en ml/kg, obtenidos durante la asistencia respiratoria con VPP utilizadas en cada grupo, estratificado por edades gestacionales entre (23+0-27+6, 28+0-29+6 y 30+0-31+6 semanas). Los valores están presentados en mediana (RIC) salvo los indicados como *porcentaje. Abreviaturas: Vte>6, pacientes con Vte mayor de 6 ml/kg; Vte>8, pacientes con Vte mayor de 8 ml/kg.

Atendiendo al objetivo principal del estudio, los resultados mostraron que hubo más pacientes con una mediana de Vte excediendo tanto, 6 como de 8 ml/kg de peso, en los pacientes con el MFR oculto (figura 19 A y B). Como hemos visto en la tabla 9, la mayoría de estos pacientes, pertenecen a los grupos más vulnerables entre los recién nacidos prematuros según el Vte es mayor, siendo los menores de 30 semanas de gestación al nacimiento los que presentan con mayor frecuencia Vte mayores de 8 ml/kg y los menores de 28 semanas los que presentan con mayor frecuencia Vte mayores de 6 ml/kg.

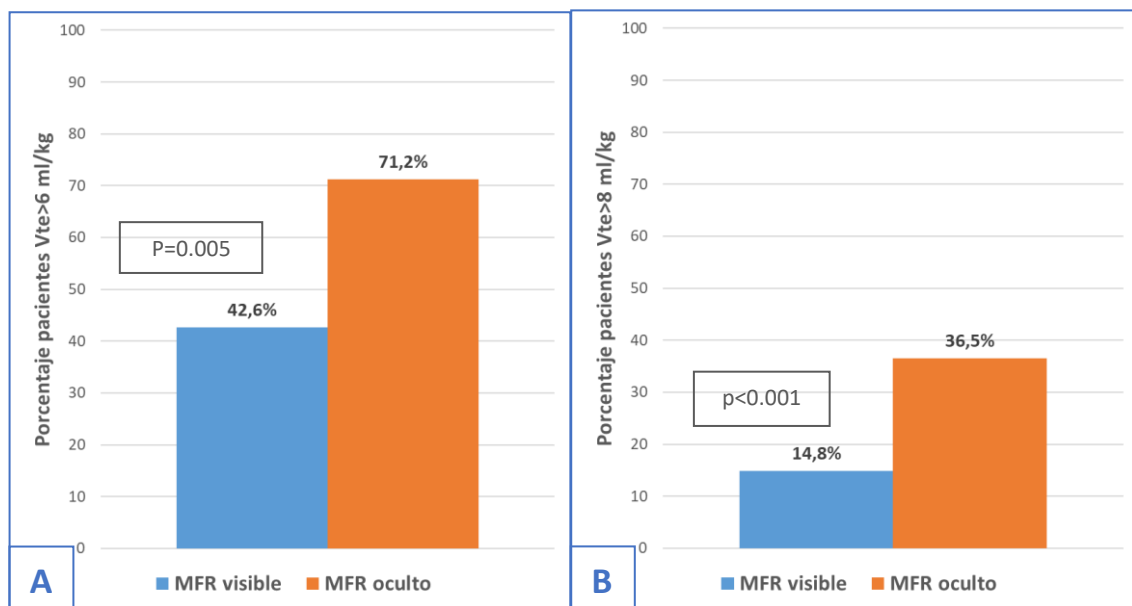


Figura 19. Muestra los pacientes con volúmenes corrientes espiratorios medios (Vte) mayores de 6 ml/kg (A) y mayores de 8 ml/kg (B) durante la asistencia respiratoria con VPP utilizadas en cada grupo de MFR visible y oculto. Los valores están presentados en porcentaje.

Hemos analizado y descrito los resultados del volumen corriente espiratorio (Vte) habitual durante la estabilización respiratoria del recién nacido prematuro menor de 32 semanas de gestación (23^{+0} a 31^{+6} semanas de gestación), durante las insuflaciones. Aunque no es un objetivo principal del estudio, también hemos analizado el Vte durante la administración de CPAP tras el inicio de respiración espontánea en aquellos pacientes que precisaron previamente VPP. Mostramos ambos patrones, VPP y respiración espontánea durante CPAP, durante el análisis de los datos extraídos del MFR en un paciente de 25 semanas de edad gestacional (figura 20).

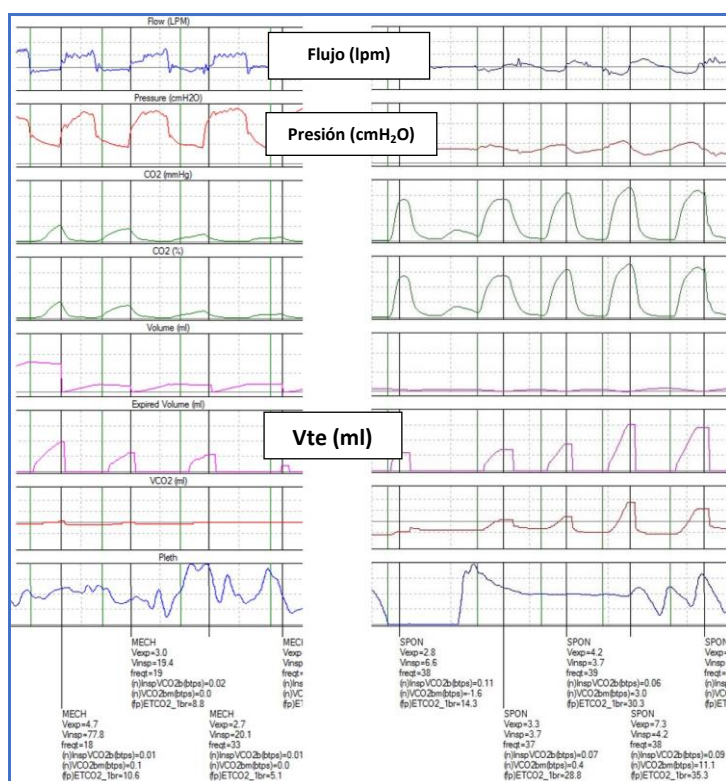


Figura 20. Gráficas de función pulmonar exportadas de los datos grabados en el MFR durante la reanimación de un paciente de 25 semanas de gestación. Observamos los Vtes (volumen corriente espiratorio) durante VPP y respiración espontánea con CPAP.

Los Vte durante las respiraciones espontáneas fueron significativamente menores comparados con las insuflaciones de VPP (tabla 10), sin haber diferencias en el Vte de respiraciones espontáneas entre los diferentes rangos de edad gestacional (tabla 11).

	VPP			Respiraciones espontáneas tras VPP		
	MFR visible	MFR oculto	p	MFR visible	MFR oculto	p
	n=54	n=52		n=54	n=52	
Vte ml/kg	5.8 (4.7-6.8)	7 (5.7-9.2)	0.001	4.8 (3.9-5.6)	4.9 (4.2-6)	0.1

Tabla 10. Muestra los volúmenes corrientes espiratorios (Vte) obtenidos en cada una de las asistencias respiratorias utilizadas en cada grupo. Los valores están presentados en mediana (RIC).

CPAP	≤ 27 s EG			28-29 s EG			≥ 30 s EG		
	MFR visible	MFR oculto	p	MFR visible	MFR oculto	p	MFR visible	MFR oculto	p
	n=26	n=25		n=12	n=9		n=16	n=18	
Vte ml/kg	4.9 (3.9-5.5)	5.2 (4.2-6)	0.24	5.4 (4.9-6.2)	4.2 (4.1-9)	0.56	4.2 (3.7-5.3)	4.6 (4.1-5.7)	0.25

Tabla 11. Muestra los volúmenes corrientes espiratorios (Vte) obtenidos durante las respiraciones espontáneas con CPAP, estratificado por edad gestacional. Los valores están presentados en mediana (RIC).

7.5 Objetivos secundarios de función pulmonar

Para todos los parámetros respiratorios, se calculó el valor medio de la reanimación de cada recién nacido y luego se calculó la media o mediana total de estas.

Variables de función pulmonar: tiempo de inspiración, PIP, PEEP, presión media en la vía aérea (MPAV), tiempo inspiratorio, volumen minuto de ventilación, frecuencia respiratoria y CO₂et.

Presentamos en las tablas 12 y 13, las presiones administradas durante las insuflaciones de VPP en ambos grupos. En el grupo con el MFR visible, la PIP administrada es menor en comparación con el MFR oculto. Describimos específicamente en la figura 21, las diferencias entre la PIP administrada en ambos grupos. El volumen minuto durante la VPP en el grupo con MFR oculto, fue mayor, sin diferencias en la frecuencia respiratoria y con menor niveles de CO₂et. Como ocurría con el Vte, cuando estratificamos por grupos de edad gestacional, estas diferencias son a expensas de los grupos de edad gestacional más vulnerables, los menores de 30 semanas.

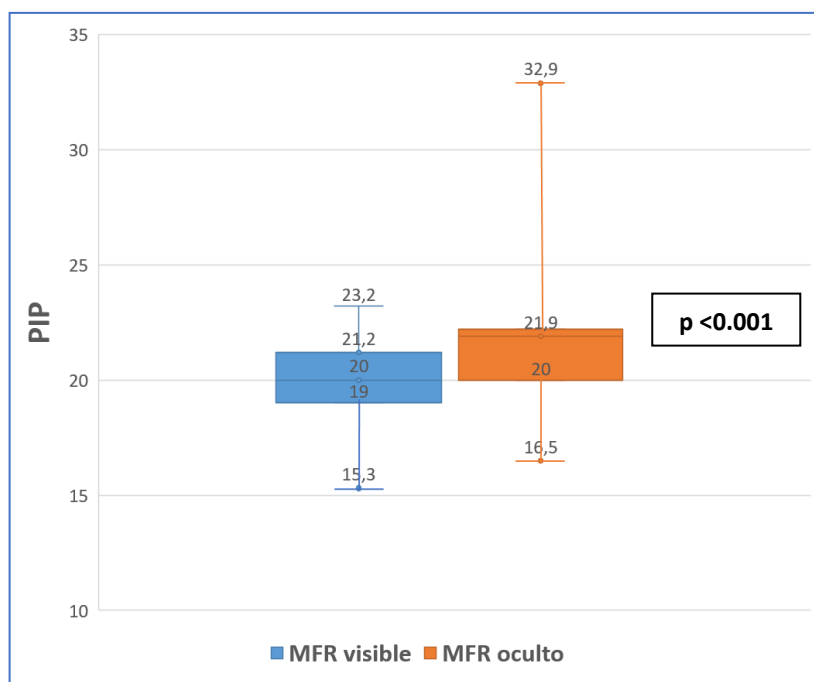


Figura 21. Muestra la presión inspiratoria pico (PIP) obtenidas durante la asistencia respiratoria con VPP utilizadas en cada grupo. Los valores están presentados en mediana (RIC).

	MFR visible n=54	MFR oculto n=52	p
PIP (cmH ₂ O)	19.7 ±2.1	21.53 ±2.4	<0.001
PMVA (cmH ₂ O)	10.2 ±2.6	11.5 ±2.3	<0.001
PEEP (cmH ₂ O)	5.3 ±1.1	5.4 ±1.2	0.75
Tiempo inspiratorio (seg)	0.38 ±0.1	0.37±0.1	0.61
VM (mL/kg/min)*	214 (160-253)	256 (203-333)	<0.001
FR (/min)	35 ±5	37 ±7	0.18
CO₂et (mm Hg)*	36 (32-38)	28 (25-33)	<0.001

Tabla 12. Muestra los parámetros respiratorios, obtenidos durante la asistencia respiratoria con VPP utilizadas en cada grupo. Los valores están presentados en media (±SD) salvo los indicados como *mediana (RIC). Abreviaturas: PIP, presión pico inspiratoria; PMVA, presión media en la vía aérea; PEEP, presión positiva al final de la espiración; VM, volume minute; FR, frecuencia respiratoria; CO₂et, dióxido de carbono expirado.

	≤ 27 w GA			28-29 w GA			≥ 30 w GA		
	MFR visible n=26	MFR oculto n=25	p	MFR visible n=12	MFR oculto n=9	p	MFR visible n=16	MFR oculto n=18	p
Vte ml/kg	6.1 (5.2-7.4)	7.8 (6.3-9.4)	<0.005	6.1(5.3-7.8)	9.2 (8-9.3)	0.013	4.6 (3.7-5.5)	5.1 (4.8-6.8)	0.11
PIP (cmH ₂ O)	19.5 (±2.4)	21.3 (±3.1)	0.02	20.1 (±1.3)	22.2 (± 1)	<0.001	19.7 (±2.2)	21.5(±1.9)	0.015
PMVA (cmH ₂ O)	10.6 (±3.2)	11.7 (±2.7)	0.19	9.7 (± 1.6)	11.3 (±1.5)	0.03	9.9 (±2.2)	11.3 (±2.3)	0.08
PEEP (cmH ₂ O)	5.5 (±1)	5.4 (±1.2)	0.74	4.9 (± 0.6)	5.1 (±0.9)	0.55	5.3 (±1.4)	5.4 (±1.3)	0.83
VM (mL/kg/min)*	224 (171-257)	342 (215-390)	0.001	221 (164-268)	265 (243-327)	0.03	165 (119-239)	196 (177-269)	0.067
FR (/min)	35 (±5)	37 (±7)	0.31	34 (±6)	35 (±9)	0.76	36 (±5)	37 (±7)	0.36
CO₂et (mm Hg)*	37 (35-38)	27 (23-32)	<0.001	38 (36-50)	28 (23-38)	<0.007	32 (30-34)	29 (26-33)	0.129

Tabla 13. Muestra los parámetros respiratorios, obtenidos durante la asistencia respiratoria con VPP utilizadas en cada grupo, estratificado por edades gestacionales entre (23+0-27+6, 28+0-29+6 y 30+0-31+6 semanas). Los valores están presentados en media (±SD) salvo los indicados como *mediana (RIC). Abreviaturas: PIP, presión pico inspiratoria; PMVA, presión media en la vía aérea; PEEP, presión positiva al final de la espiración; VM, volume minute; FR, frecuencia respiratoria; CO₂et, dióxido de carbono expirado.

El análisis de regresión logística binaria se realizó para estimar el riesgo de Vte >6 ml/kg, PIP >20 cmH₂O y CO₂et <35 mmHg. Comparado con el MFR visible, el grupo con el MFR oculto, tiene mayor riesgo de administración de Vte >6 ml/kg (OR 3.1, 95% IC, 1.4–6.9, p <0.01), de Vte >8 ml/kg (OR 3.3, 95% IC, 1.5–7.4, p <0.01), de recibir una PIP >20 cmH₂O (OR 4.2, 95% IC, 1.9–9.7, p <0,001) y de presentar niveles de CO₂et <35 mmHg (OR 5.97, 95% IC, 2.4–14.6, p <0,001), calculado con el odds ratio ajustado a la edad gestacional.

Evolución del Vte y CO₂et durante la estabilización y reanimación en los primeros 10 minutos de vida.

Otro de los parámetros útiles en una reanimación es la CO₂et como marcador de adecuada relación ventilación/perfusión pulmonar. Durante el inicio de la perfusión y reclutamiento pulmonar, los niveles de CO₂et ascienden, marcando el tiempo necesario hasta la recuperación o establecimiento de la circulación espontánea. Posteriormente es reflejo del grado de ventilación durante la estabilización y reanimación^(56,121-130).

Realizamos un análisis observacional dentro del subgrupo con el MFR no visible, en total 47 pacientes de 52 con una FC menor de 100 lpm al nacimiento, para valorar la evolución del Vte y CO₂et de estos pacientes a lo largo de los primeros 10 minutos de vida, guiados por los parámetros clínicos habituales (FC, expansión torácica). En total, se registraron y analizaron 3934 insuflaciones.

En cuanto al **CO₂et**, los valores medios durante las 5 primeras insuflaciones fueron de 5.1 mmHg (DS 2.9) y el de las 5 últimas insuflaciones previas a alcanzar una FC >100 lpm fue de 28.6 mmHg (DS 6.8, p <0,05). La regresión lineal, entre el CO₂et medio durante las primeras 5 insuflaciones y el tiempo de recuperación de la FC >100 lpm, muestra un coeficiente de correlación de Pearson de -0.6 (p <0.001, figura 22).

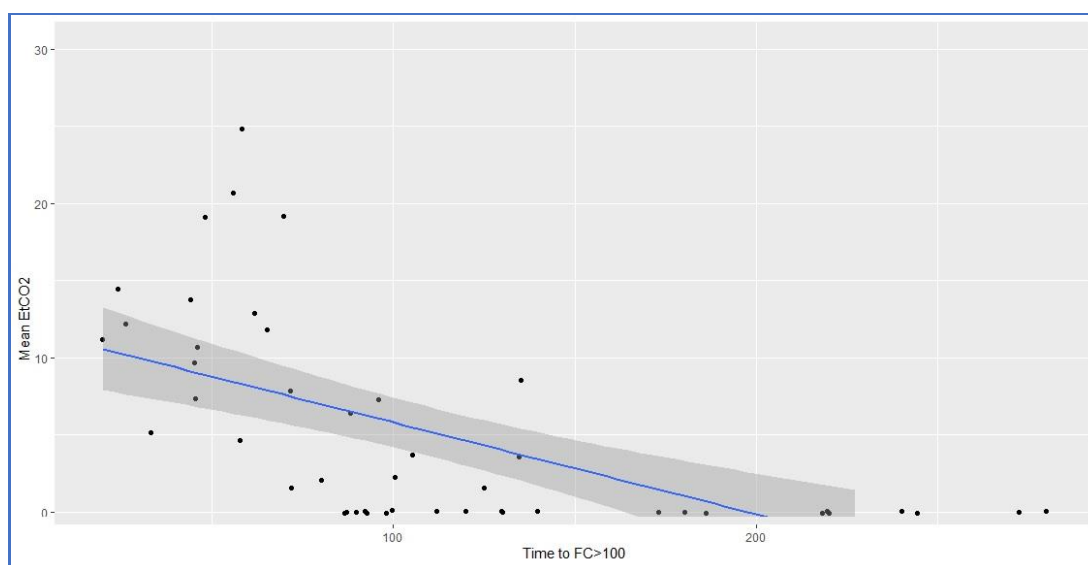


Figura 22. Gráfico de regression lineal entre CO₂et durante las primeras 5 insuflaciones y el tiempo transcurrido en alcanzar una FC >100 lpm.

Dentro de este grupo de pacientes con MFR no visible, realizamos otro análisis en dos subgrupos al relacionarlos con la FC, según cuando alcanzaran la estabilidad en la FC, marcada en 100 lpm, según las guías nacionales⁽¹⁴⁾ e internacionales^(3,12,70): primer grupo, “recuperación temprana de FC”, aquellos que establecieron una FC >100 lpm de forma temprana, antes de los primeros 60 segundos después del parto (estabilización inicial y VPPI en el primer minuto de vida) con 12 pacientes y aquellos que necesitaron más de un minuto para establecer una FC > 100 lpm, precisando más de 30 segundos de VPPI, grupo “recuperación tardía de FC” con 35 pacientes. 5 pacientes presentaron una FC mayor de 100 lpm al nacimiento (tabla 14). El CO₂et medio en las 5 insuflaciones previas a recuperación de FC >100 lpm en ambos grupos es de 28.6 mmHg (DS 6.8).

	FC temprana n=12	FC tardía n=35	p
Tiempo hasta FC >100lpm, seg	42 ±13.2	135 ±63	<0.001
Número de insuflaciones previas a FC >100lpm*	29 (21-35)	103 (79-176)	<0.001
CO₂et en las 5 insuflaciones previas a FC >100lpm, mmHg	24.6 ±5.8	30 ±6.7	0.01

Tabla 14. Análisis del tiempo, CO₂et e insuflaciones en relación con la recuperación de FC >100 lpm. Los valores están presentados en media (±SD) salvo los indicados como *mediana (RIC). FC temprana, “recuperación temprana de FC” antes de 60 seg tras el nacimiento; FC tardía, “recuperación tardía de FC” posterior a 60 seg.

La mediana del número de insuflaciones en las que se empieza a detectar CO₂et en el grupo de “recuperación temprana de FC” fue de 2 insuflaciones (RIC 1-3), mientras que en el grupo de “recuperación tardía de FC” fue de 7 insuflaciones (RIC 4-9, $p < 0.001$).

Analizamos la evolución de CO₂et durante las primeras 20 insuflaciones según ambos grupos (figura 23).

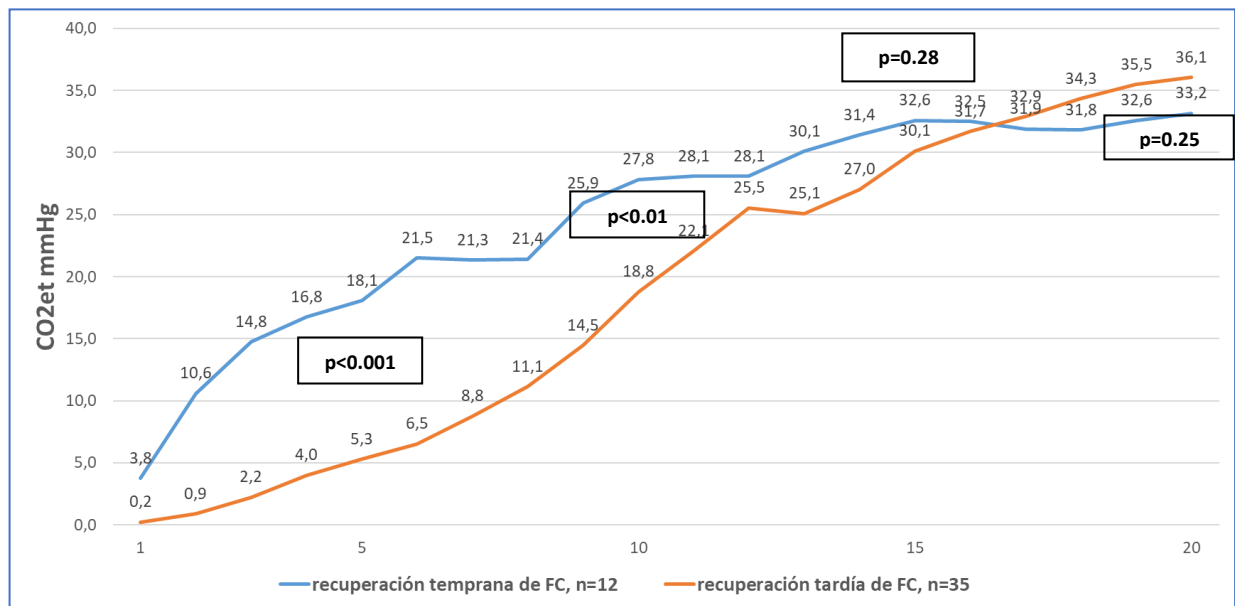


Figura 23. Evolución de la CO₂et en las primeras 20 insuflaciones según presentaron una FC >100 lpm antes de los primeros 60 segundos después del parto, “recuperación temprana de FC”, o aquellos que necesitaron más de un minuto (más de 30 segundos de VPPI) para establecer una FC > 100 lpm, grupo “recuperación tardía de FC”. Los valores están presentados en media.

En la figura 23, podemos ver como los niveles de CO₂et son más altos en el grupo “recuperación temprana de FC” durante las primeras insuflaciones, con diferencias estadísticas en los valores de CO₂et en la quinta y décima insuflación ($p < 0.001$ y < 0.01 , respectivamente). A las 15 y 20 insuflaciones no presentan diferencias.

Los recién nacidos en el grupo “recuperación temprana de FC” alcanzaron un CO₂et >10 mmHg como promedio en la segunda insuflación, mientras que en el grupo de “recuperación tardía de FC” necesitaron un promedio de 8 insuflaciones hasta alcanzar el mismo CO₂et. Estas diferencias estadísticamente significativas, las confirmamos con un modelo mixto multivariante que incluía el peso al nacer, el grupo de recuperación de FC y el número de insuflaciones ($p < 0.0001$).

Con respecto al **Vte** durante la VPPI en el grupo con el MFR no visible, el Vte medio en las primeras 10 insuflaciones fue de 5.39 ml/kg (DS 1.87), significativamente menor que el Vte medio en las últimas 10 insuflaciones de 7.13 ml/kg (DS 1.79; $p < 0.001$; figura 24), mientras que la PIP máxima no difirió significativamente entre las primeras y últimas 10 insuflaciones (20.65 ± 2 frente a 20.68 ± 2.13 cmH₂O, $p = 0.94$). Se creó un modelo mixto multivariante para predecir los Vte con resultados similares, donde el peso al nacimiento y el número de insuflaciones totales fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).



Figura 24. Evolución de los volúmenes espiratorios (Vte) medios durante las primeras y las últimas 10 insuflaciones.

Se desarrolló otro modelo de regresión logística multivariante para la intubación en paritorio y la necesidad de surfactante como variables dependientes, donde los Vte durante las primeras y las últimas 10 insuflaciones no predijeron esos resultados cuando se corrigieron por peso al nacer y edad gestacional (tablas 15 y 16).

Modelo de regresión logística: surfactante		
Variable	Odds ratio	p
Edad gestacional	0.62 (0.48-0.77)	<0.001
Vte, 1 ^a 10 insuflaciones	0.96 (0.70-1.31)	0.83
Vte, últimas 10 insuflaciones	1.07 (0.81-1.42)	0.69

Tabla 15. Modelo de regresión logística: surfactante.

Modelo de regresión logística: intubación en paritorio		
Variable	Odds ratio	p
Edad gestacional	0.44 (0.27-0.63)	<0.001
Vte, 1ª 10 insuflaciones	1.25 (0.84-1.88)	0.35
Vte, últimas 10 insuflaciones	1.11 (0.79-1.59)	0.61

Tabla 16. Modelo de regresión logística: intubación en paritorio.

7.6 Objetivos secundarios de evolución.

7.6.1 Intervenciones en paritorio y UCIN (tabla 17).

Índice de CRIB.

Intubación orotraqueal (IOT) en paritorio.

Asistencia respiratoria al ingreso en UCIN: describimos el número de pacientes que ingresan en UCIN con asistencia mediante CPAP.

Necesidad de ventilación mecánica en los primeros 3 días de tras el nacimiento.

Junto con la necesidad de administración de surfactante en las primeras 72 horas de vida, es el principal objetivo secundario.

Tiempo en horas, de Ventilación mecánica en los primeros 3 días de edad postnatal.

Tiempo en horas, de ventilación mecánica total.

Necesidad de administración de surfactante pulmonar en los primeros 3 días de tras el nacimiento: el principal objetivo secundario sería analizar el efecto del uso del MFR en la necesidad de administración de surfactante en las primeras 72 horas de vida.

Edad en horas, al administrar la primera dosis.

Nº de dosis de surfactante administradas.

	MFR VISIBLE n=54	MFR OCULTO n=52	p
Índice de CRIB*	4.1 ± 3.9	4.24 ± 3.8	0.85
IOT en paritorio	20 (37%)	13 (25.9%)	0.18
CPAP al ingreso en UCIN	34 (63%)	40 (76.9%)	0.12
VM <72 horas de vida	24 (44.4%)	19 (36.5%)	0.41
Tiempo de VMI los primeros 3 días de vida**	70.5 (68.5-71)	69.8 (48-71)	0,94
Tiempo de VMI total**	162 (90-691)	120 (48-408)	0,23
Administración de surfactante <72 horas de vida	36 (66.7%)	29 (55.8%)	0.25
Edad primera dosis**	1 (0.5-2.5)	2 (1-12)	<0,05
Dosis de surfactante**	1 (0-2)	1 (0-1.75)	0.75

Tabla 17. Intervenciones en paritorio, al ingreso y durante su estancia en UCIN. Los valores están presentados en número (porcentaje), salvo los indicados como *media (DS) y **mediana (RIC). Abreviaturas: IOT, intubación orotraqueal; VMI, ventilación mecánica invasiva.

7.6.2 Morbimortalidad (tabla 18).

Neumotórax.

Afectación neurológica ecográfica: HIV, LPV.

Retinopatía de la prematuridad.

Sepsis o bacteriemia nosocomial,

Enterocolitis necrotizante,

Ductus Arterioso Persistente (DAP),

Necesidad de intervención quirúrgica (cierre percutáneo) de DAP.

Displasia Broncopulmonar:

- DBP grado 1 (leve): respira aire ambiente
- DBP grado 2 (moderada): FiO₂ < 0,30.
- DBP grado 3 (severa): FiO₂ ≥ 0,30 y/o CPAP alto flujo o VM

Éxito antes del alta hospitalaria.

Supervivencia Libre de Displasia Broncopulmonar moderada-severa (SL-DBP 2-3).

Estancia en UCIN, definida en días y excluidos los fallecidos durante el ingreso.

Estancia hospitalaria, definida en días y excluidos los fallecidos durante el ingreso.

	MFRVISIBLE n=54	MFR OCULTO n=52	P
Neumotórax	4 (8.5%)	8 (16.7%)	0.232
Enfisema intersticial	3 (6.4%)	6 (12.8%)	0.293
HIV	5 (10.9%)	9 (19.1%)	0.247
LPV	5 (10.9%)	8 (17%)	0.392
ROP	3 (6.5%)	5 (11.4%)	0.42
Sepsis	33 (62.3%)	24 (47.1%)	0.119
NEC	12 (24.0%)	7 (15.6%)	0.304
DAP	21 (42.9%)	19 (38.8%)	0.681
Cierre percutáneo DAP	10 (18.9%)	7 (15.2%)	0.631
DBP	15 (31.3%)	19 (40.4%)	0.351
Éxito	11 (20.4%)	9 (17.3%)	0.687
SL-DBP 2-3	32 (59.3%)	28 (53.8%)	0.71
Estancia en UCIN*	16 (2-32)	11 (4-23)	0.939
Estancia hospitalaria*	51 (27-78)	51 (22-76)	0.957

Tabla 18. Morbimortalidad y evolución durante su ingreso. Los valores están presentados en número (porcentaje), salvo los indicados como *mediana (RIC). Abreviaturas: DAP, Ductus Arterioso Persistente; DBP, displasia broncopulmonar grado 2-3; HIV, hemorragia intraventricular; LPV, leucomalacia periventricular persistente según L. de Vries; NEC, Enterocolitis necrotizante; ROP, retinopatía de la prematurada. Nota: DAP con necesidad de tratamiento con ibuprofeno; Éxito antes del alta hospitalaria, HIV grado III-IV según L.A. Papile, NEC según los estadios IIA y IIB de Bell; Sepsis o bacteriemia nosocomial; SL-DBP 2-3, supervivencia libre de displasia broncopulmonar moderada-severa; ROP con estadio III y enfermedad "plus".

7.7 Revisión sistemática y meta-análisis

Tras finalizar el estudio y su análisis, realizamos una revisión sistemática de la bibliografía actualizada y un metanálisis (identificador CRD42019141193).

Objetivo: determinar si el uso del MFR además de la evaluación clínica frente a la evaluación clínica sola durante la ventilación con mascarilla de los recién nacidos prematuros en la sala de partos reduce la mortalidad y la morbilidad en el hospital.

Metodología: esta revisión siguió los métodos estándar del Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones versión 5.3⁽¹³⁸⁾. La presentación de datos fue acorde con Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)⁽¹³⁹⁾. La revisión se registró en el International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), Identificador CRD42019141193.

Fuentes de datos: para ello realizamos una búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed), Google Scholar y EMBASE, Clinical Trials.gov, y el Cochrane Central Register of Controlled Trials hasta marzo de 2020 (anexo 4). No se aplicaron restricciones de idioma o período de publicación. Se excluyeron los estudios realizados en recién nacidos a término, niños mayores, adultos o en recién nacidos fuera de la sala de partos (por ejemplo, durante la anestesia). También excluimos los estudios de MFR realizados en un entorno de simulación.

Selección de estudios: solo se incluyeron los ensayos controlados aleatorizados (ECA) que compararon el uso de un MFR además de la evaluación clínica frente a la evaluación clínica sola durante la ventilación con mascarilla en los recién nacidos prematuros <37 semanas de gestación en la sala de partos y que informaban la mortalidad hospitalaria. Los resultados fueron elegidos de acuerdo con la clasificación de resultados de consenso para las directrices internacionales de reanimación neonatal⁽¹³⁷⁾. Nuestro resultado primario fue la mortalidad hospitalaria en lactantes de menos de 37 semanas de gestación. Los resultados secundarios incluyeron Vte, intubación en paritorio, administración de

surfactante, neumotórax, displasia broncopulmonar, HIV (grado III/IV o descrito como grave), LPV (leucomalacia periventricular), lesión cerebral (una combinación de HIV y LPV), conducto arterioso permeable y enterocolitis necrotizante. El equipo de revisión resolvió cualquier discrepancia con respecto a la inclusión a través del consenso.

Análisis de datos: los datos se registraron mediante un formulario de recolección estandarizado que incluyeron el diseño y la metodología de los estudios, las características de los pacientes, las intervenciones y los resultados. Documentamos el modo de asignación al azar, el ocultamiento de la asignación, el cegamiento y el cumplimiento del análisis por intención de tratar. La extracción de datos se evaluó utilizando la herramienta Covidence Collaboration Tool y los desacuerdos se resolvieron mediante discusión. Los resultados se agruparon en un metanálisis utilizando un modelo de efectos aleatorios con el resultado primario de muerte antes del alta. El metanálisis se realizó con RevMan V.5.2.

Valoración de la calidad metodológica: se evaluó la calidad metodológica de los ensayos incluidos y el riesgo de sesgo mediante elementos de la Cochrane Collaboration Tool. Los dominios utilizados incluyeron asignación al azar y ocultamiento de la asignación (sesgo de selección), cegamiento (sesgo de rendimiento y detección) y cumplimiento del principio de intención de tratar (sesgo de deserción). Del mismo modo, evaluamos la certeza de la evidencia (confianza en la estimación del efecto) para cada resultado en función del marco Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), incluido el cálculo del tamaño de información óptimo para evaluar la imprecisión (GRADEpro Guideline Development Tool; McMaster University, Hamilton, Canada).

Análisis estadístico: el software Review Manager 5.3 se utilizó para analizar los datos. Las principales medidas de resumen fueron la diferencia de media ponderada para los resultados continuos y el riesgo relativo (RR) para los resultados dicotómicos. Para cada ensayo, recuperamos o calculamos las estimaciones de RR atribuible “bruto” y los

correspondientes intervalos de confianza del 95% para los resultados evaluados. La heterogeneidad se evaluó mediante una prueba de χ^2 y la I^2 . Utilizamos modelos de efectos aleatorios para resumir las estimaciones de RR. Todos los valores de p corresponden a dos colas de la curva Normal. El estudio se informa de acuerdo con la lista de verificación PRISMA.

Resultado principal: muerte antes del alta hospitalaria.

Características de los estudios incluidos: nuestra búsqueda identificó 380 estudios, 38 artículos fueron eliminados por estar duplicados y 333 artículos no cumplieron con nuestra estrategia de búsqueda. Se evaluó el texto completo de nueve estudios y finalmente se incluyeron dos ECA^(53,120) y un tercero, el MONitoR trial⁽¹⁰⁷⁾, aún no publicado pero presentado en el 11th Dresden Symposium on Delivery Room Management and Regenerative Therapies (European Society for Paediatric Research 5th – 7th of March 2020, y se combinaron en un metanálisis. Todos los estudios incluyeron recién nacidos que tenían <37 semanas de edad posmenstrual, con respiración espontánea inadecuada después del nacimiento y que recibieron VPP en paritorio. Los recién nacidos se asignaron al azar a un grupo con MFR donde la pantalla era visible para el personal o un grupo donde los datos del MFR no se mostraban, aunque se estaban grabando. Se incluyó un total de 442 recién nacidos prematuros en los ECA, que oscilaron entre 49 y 278 recién nacidos. Los estudios fueron de Australia, Europa y América del Norte y se publicaron entre 2012 y 2019 con reclutamiento de pacientes de 2008 a 2019. Dos de los ECA fueron estudios de un solo centro, mientras que el ensayo MONitoR fue un estudio multicéntrico con centros en los Estados Unidos de América, Australia, España, Países Bajos, Italia y Suecia. En el ensayo MONitoR y el estudio de Schmolzer y cols, el equipo de reanimación buscó un Vte objetivo de 4 a 8 ml/kg, ya que se definió como el rango seguro. Sin embargo, en nuestro estudio definimos el Vte objetivo entre 4-6 ml/kg (incluido) en el grupo de MFR visible.

También hubo diferencias en la PIP; Schmolzer y cols administraron una presión de 30 cm H₂O mientras que nosotros administramos 20 cmH₂O.

Evaluación de posibles fuentes de sesgo: la evaluación de las posibles fuentes de sesgo se presenta en la figura 25. Después de la aclaración de los autores, no encontramos riesgo de sesgo para el ensayo MONitoR. En todos había una asignación al azar y un ocultamiento de la asignación apropiados. El sesgo de detección también se consideró bajo después de que los autores aclararon que los evaluadores de resultados estaban cegados. El cegamiento de los participantes y cuidadores no fue posible, en ninguno de los estudios, debido a la naturaleza de la intervención, por lo que el sesgo de rendimiento no está claro. Sin embargo, el estadístico fue cegado para el análisis estadístico. En el estudio de Schmölder y cols, el sesgo debido a los informes selectivos no estaba claro porque algunos resultados secundarios que se indicaron en el registro clínico no se informaron en el estudio.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Schmolzer 2011	+	+	?	?	+	?	+
Zeballos 2019	+	+	?	?	+	+	+

Figura 25. Evaluación de los riesgos de sesgo en los estudios incluidos.

Resultado primario: el análisis agrupado de RR no mostró diferencias en la muerte antes del alta con o sin el uso del MFR durante la VPP [riesgo relativo (RR 1.00 [0.65,1.52]) I2 0%]. No hubo evidencia de una diferencia importante en el riesgo de mortalidad entre los grupos (figura 26).

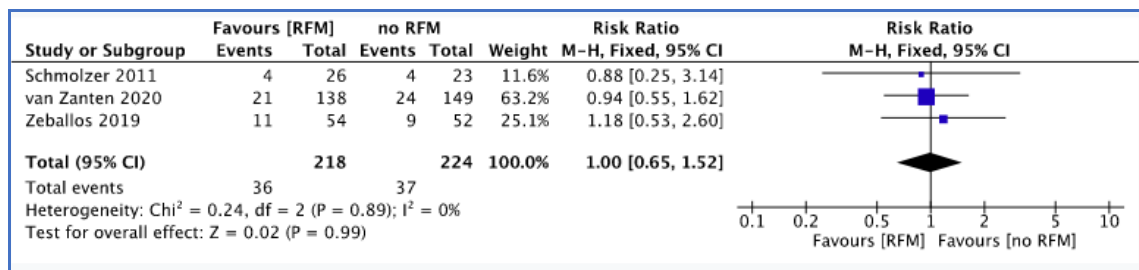
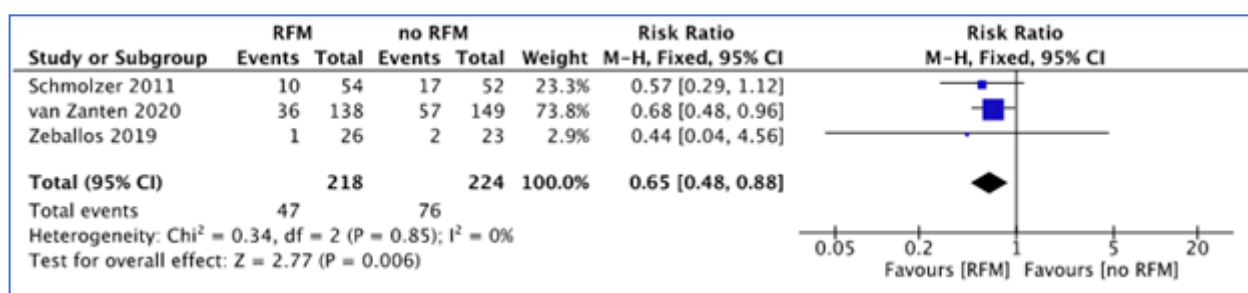


Figura 26. Resultados en lactantes <37 semanas (estimaciones agrupadas de los tres estudios que proporcionan estos datos): muerte antes del alta.

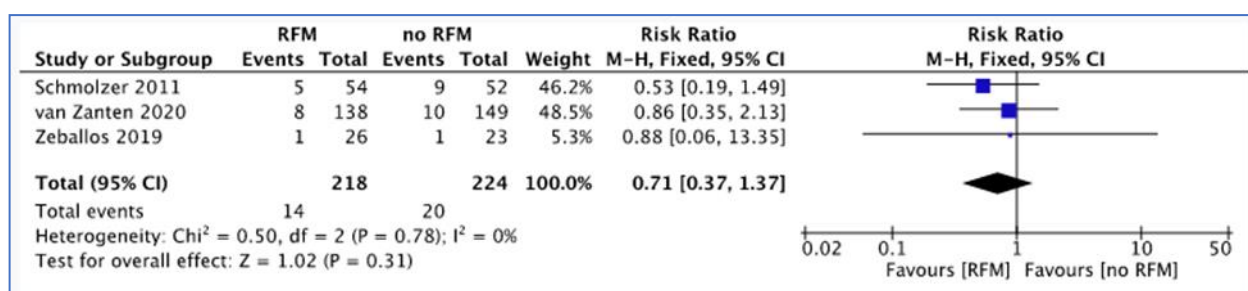
Resultados secundarios:

Sin embargo, el análisis agrupado identificó una reducción significativa de la **lesión cerebral** en los lactantes que reciben VPP con MFR visible frente al MFR no visible (RR 0,65 [0,48, 0,88], $p = 0,006$, I2 0%). El uso de un MFR podría producir un descenso de 119 por cada 1,000 recién nacidos <37 semanas en desarrollar una lesión cerebral (de 176 menos a 41 más, tabla 19, figura 27A). Para la **HIV** (grado III / IV o descrita como grave), la estimación del RR agrupado fue de 0,71 [0,37, 1,37], I2 0%. El uso de un MFR podría producir un descenso de 26 por cada 1,000 recién nacidos (de 56 menos a 33 más) <37 semanas en desarrollar HIV (tabla 19, figura 27B).

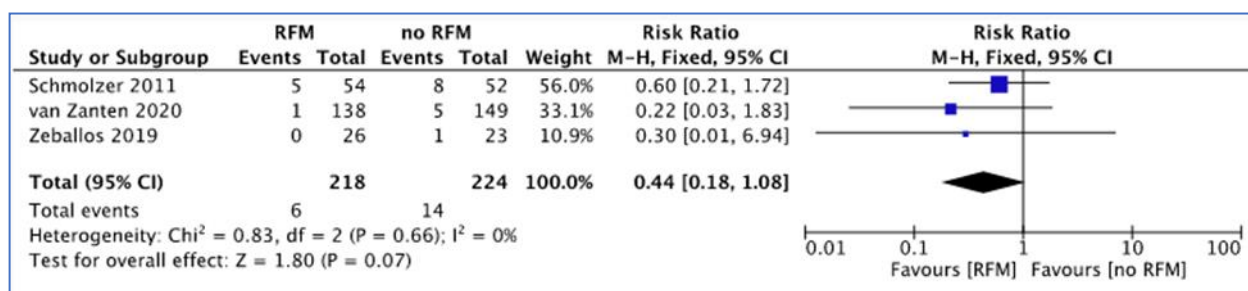
Para **LPV**, el estimado de RR agrupado fue 0.44 [0.18, 1.08], I2 0% (Tabla 1, Figura 4C). Esto podría resultar en 35 por 1,000 (de 51 menos a 5 más) <37 semanas menos, que desarrollan LPV al usar un MFR durante la VPP (tabla 19, figura 27C).



A) lesión cerebral,



B) hemorragia intraventricular,



C) leucomalacia periventricular,

Figura 27. Análisis conjunto de lesión cerebral (A), hemorragia intraventricular (B), leucomalacia periventricular (C).

En cuanto al **Vte elevados**, mayores de 8 ml/kg, para el estudio de Schmölder et al, el grupo visible de MFR tenía el 31% de los pacientes con Vte >8 ml/kg, en comparación con el 36% en el grupo sin MFR⁽⁵³⁾. La proporción de lactantes con Vte >8 ml/kg fue menor en el grupo de MFR visible (0,81; IC 95%, 0,67-0,98)⁽⁵³⁾. En nuestro estudio presentamos menos pacientes con una Vte > 8 ml/kg en el grupo con MFR visible en comparación con el grupo con MFR coultro (14.8% vs. 36.5%; $p < 0.001$)⁽¹²⁰⁾. Hubo una tendencia con un menor número de recién nacidos que recibieron Vt e> 8 ml/kg en grupo con el MFR vsible (20% frente a 25%; $p = 0.172$) en el ensayo MONitor⁽¹⁰⁷⁾.

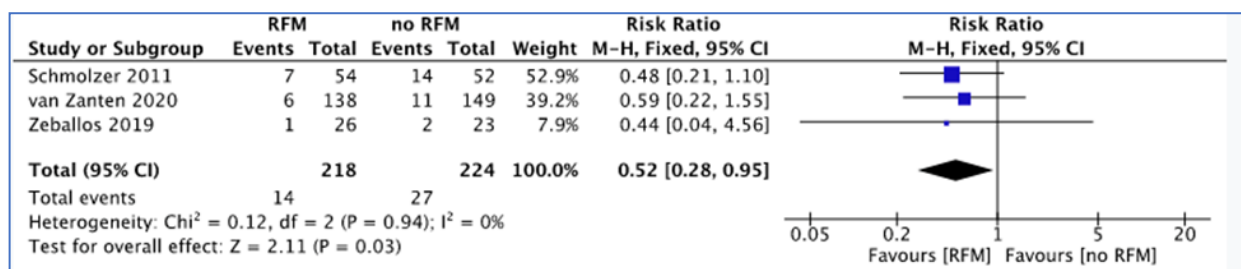
Resultados respiratorios

En la **intubación en paritorio**, la estimación del RR agrupado fue de 0.95 [0.74, 1.23]. Hubo evidencia de alta heterogeneidad en este resultado, I² 65%. El uso de un MFR durante la ventilación podría dar como resultado 18 intubaciones menos por cada 1.000 recién nacidos <37 semanas (de 93 menos a 82 más) en la sala de partos (tabla 19).

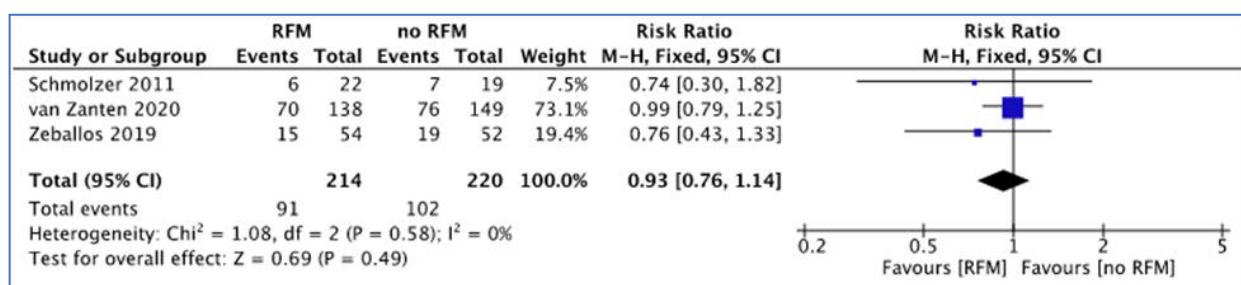
Del mismo modo, el análisis agrupado identificó una reducción significativa en **neumotórax** en los recién nacidos que reciben VPP con con MFR visible frente al MFR no visible (RR 0,52 [0,28, 0,95], p = 0,03, I² 0%) (tabla 19, Figura 28A). El uso de un MFR durante VPP podría ocasionar que 70 recién nacidos menos por cada 1.000 (de 99 menos a 20 más) recién nacidos <37 semanas presenten neumotórax.

Administración de surfactante en la sala de partos o en la unidad de cuidados intensivos neonatales, el RR agrupado fue de 0.94 [0.73, 1.22], I² 56% (tabla 19).

Para la **DBP**, el RR agrupado fue de 0,93 [0,76, 1,14], I² 0% (tabla 19, figura 28B). El uso de un MFR durante la VPP podría dar como resultado que 32 recién nacidos menos por cada 1.000 (de 111 menos a 65 más) desarrollen displasia broncopulmonar.



A) neumotórax



B) displasia broncopulmonar

Figura 28. Análisis conjunto de neumotórax (A) y displasia broncopulmonar (B).

Outcome	Quality Assessment*					No of patients		Effect		Quality	Importance ³
	N° of Studies	Study design	Inconsistency ¹	Indirectness	Imprecision ²	RFM visible	RFM masked	RR	Absolute		
Death during hospitalization	3	RCTs	Not Serious	Not serious	Serious	36/218 (16.5%)	37/224 (16.5%)	1.00 (0.65 to 1.52)	0 fewer per 1,000 (from 58 fewer to 86 more)	Low	Critical
Brain injury	3	RCTs	Not serious	Not serious	Serious	47/218 (21.6%)	76/224 (33.9%)	0.65 (0.48 to 0.88)	119 fewer per 1,000 (from 176 fewer to 41 fewer)	Low	Critical
Intraventricular hemorrhage	3	RCTs	Not serious	Not serious	Serious	14/218 (6.4%)	20/224 (8.9%)	0.71 (0.37 to 1.37)	26 fewer per 1,000 (from 56 fewer to 33 more)	Low	Critical
Periventricular Leukomalacia	3	RCTs	Not serious	Not serious	Serious	6/218 (2.8%)	14/224 (6.3%)	0.44 (0.18 to 1.08)	35 fewer per 1,000 (from 51 fewer to 5 more)	Low	Critical
Air leak	3	RCTs	Not serious	Not serious	Serious	14/218 (6.4%)	27/224 (12.1%)	0.52 (0.28 to 0.95)	58 fewer per 1,000 (from 87 fewer to 6 fewer)	Low	Important
Intubation in the DR	3	RCTs	Not serious	Not serious	Serious	74/218 (33.9%)	80/224 (35.7%)	0.95 (0.74 to 1.23)	18 fewer per 1,000 (from 93 fewer to 82 more)	Low	Important
Surfactant administration	3	RCTs	Not serious	Not serious	Serious	55/218 (25.2%)	56/224 (25.0%)	0.94 (0.73 to 1.22)	15 fewer per 1,000 (from 68 fewer to 55 more)	Low	Important
Bronchopulmonary dysplasia	3	RCTs	Not serious	Not serious	Serious	91/214 (42.5%)	102/220 (46.4%)	0.93 (0.76 to 1.14)	32 fewer per 1,000 (from 111 fewer to 65 more)	Low	Critical
Persistent ductus arteriosus	2	RCTs	Not serious	Not serious	Serious	93/218 (42.7%)	99/224 (44.2%)	0.97 (0.79 to 1.20)	13 fewer per 1,000 (from 93 fewer to 88 more)	Low	Important

Tabla 19. Valoración de la calidad de evidencia GRADE para resultados primarios y secundarios. *no incluido el MONitoR trial.

1 La inconsistencia evaluada se basa en medidas de efectos de tratamiento relativos (no absolutos)

2 Todos los estudios incluyen <2.000 participantes

3 Importancia consistente en la calificación del International Liaison Committee on Resuscitation where possible{Strand:2019dx}.

DISCUSIÓN

8 DISCUSIÓN

Al nacer, el pulmón y las vías respiratorias están llenas de líquido. Inmediatamente después del nacimiento, el gas entra en las vías aéreas y desplaza la interfaz gas-líquido hasta que alcance los alvéolos⁽²⁴⁾. Solo cuando el aire llega a los alvéolos, puede ocurrir el intercambio pulmonar de gases^(26,27,140,141). Una estrategia de protección pulmonar debe comenzar con la primera respiración para ayudar al establecimiento de la capacidad residual funcional (FRC), con un soporte de PEEP y así facilitar el intercambio de gases y para reducir el volu-atelectotrauma. El objetivo de la VPP es ayudar al aclaramiento del líquido pulmonar fetal, administrar un Vt adecuado para facilitar el intercambio de gases y estimular la respiración espontánea, minimizando al máximo la lesión pulmonar⁽⁶⁾.

Recién nacidos preterminos con inadecuada respiración, precisan VPP con mascarilla con resultados variables y en muchas ocasiones infraestimando el volumen corriente administrado, aumentando el riesgo de hiperventilación y produciendo daño pulmonar^(81,142,143), sobre todo, si no se alcanza un adecuado volumen residual funcional. La VPP frecuentemente puede verse afectada al realizarla con una técnica deficiente que resulta en una fuga u obstrucción de las vías respiratorias entre la mascarilla y la cara^(16,51-54,64,65,67). El MFR se usa habitualmente en UCINs para medir y mostrar continuamente las presiones de las vías respiratorias, el volumen corriente y las fugas durante la ventilación. Aunque no se ha trasladado su uso rutinario al paritorio, podría ayudar a mejorar la efectividad de la ventilación^(52,53). Además, la respuesta a una adecuada ventilación se evalúa con la FC o la expansión torácica, siendo subjetivas e imprecisas^(17,46). En cualquier caso, hasta las últimas recomendaciones ILCOR del 2015, no hay suficiente evidencia para determinar la eficacia y seguridad del uso de un MFR junto a la evaluación clínica durante la VPP en la reanimación neonatal⁽⁷⁴⁾.

8.1 Objetivos primarios

8.1.1 Optimización de la sujeción y del posicionamiento de la mascarilla facial durante la ventilación con presión positiva.

La visualización continua de los datos aportados por el MFR, nos permite ver las fugas y obstrucciones. Esto ayudará al reanimador a reconocer rápidamente cualquier evento adverso durante la VPP con mascarilla y por lo tanto ajustarla y reposicionar para mantener V_t estables durante la reanimación del recién nacido. Con flujos elevados por encima de 8 litros/minuto, incluso con fugas elevadas, la PIP y la PEEP, pueden mantenerse inicialmente cercanas a las establecidas, lo que puede falsamente hacer creer al reanimador que está administrando una ventilación adecuada como vemos en la figura 29^(61,62,144,145).



Figura 29. Monitorización durante estabilización y reanimación neonatal. Se visualiza fuga a través de mascarilla, con cambios en el flujo (flecha A) previo a posteriores cambios en la presión (flecha B) que permanecen cercanas a las establecidas.

Es muy difícil lograr un sistema de VPP sin fugas a través de la mascarilla facial. El MFR puede utilizarse para encontrar la mejor técnica de aplicación y posición de mascarilla durante la administración de CPAP y VPP^(50,52,57,144). Durante la formación y el entrenamiento de reanimación neonatal se desarrolla el aprendizaje de múltiples

maniobras, donde la técnica de ventilación con mascarilla es considerada como una competencia esencial, no solo para cualquier persona cuyo ámbito de trabajo sea el paritorio, sino para cualquier proveedor de atención médica. La visualización de información con un MFR mejora la efectividad de la ventilación con mascarilla durante el entrenamiento de reanimadores en cursos estructurados de reanimación neonatal⁽⁶⁶⁾. Si la VPP con mascarilla no tiene éxito, se produce un aumento de asistencia en la ventilación, número de intubaciones y otras medidas de reanimación (compresión torácica y epinefrina)^{(8),(146)}. Otros estudios demostraron que el entrenamiento y la visualización de los parámetros respiratorios con un MFR evitaba PIP y Vt excesivos, los cuales son, frecuentemente, administrados por personal no entrenado. Dicha capacitación se mantuvo durante al menos un mes⁽¹⁴⁷⁾. Clínicamente también se demostró que el uso del MFR mejora la efectividad de la VPP a través de una mascarilla facial al proporcionar retroalimentación inmediata al reanimador, pudiendo ajustar la sujeción y la posición de la mascarilla para minimizar las fugas^(16,52).

En nuestra experiencia, las fugas a través de la mascarilla son un problema muy frecuente y común durante la reanimación del recién nacido, generalmente no reconocidos, que pueden conducir a una ventilación inadecuada con Vt administrados variables. Los estudios clínicos de MFR en paritorio han mostrado que la fuga de mascarilla facial durante la VPP varía ampliamente con una mediana (rango) del 29% (0-100%), particularmente en recién nacidos ≤ 26 semanas de gestación y que la mayoría de los reanimadores no sabían el alcance de su fuga^(16,52,53,65,67-69). Nuestro estudio muestra una reducción significativa en las fugas de aire en el grupo con el MFR visible, optimizando los volúmenes corrientes administrados, lo que sugiere que la inflamación y la lesión pulmonar aguda disminuyen cuando hay disponibilidad de las mediciones de Vte con un MFR.

La obstrucción, otro de los eventos adversos durante la VPP, puede deberse también a una mala técnica de fijación y sujeción de la mascarilla^(64,65,67,70). En nuestra experiencia, la causa más común es que el reanimador aplica la mascarilla a la cara demasiado apretada y obstruyendo la nariz y la boca. Otra causa es la hiperextensión del cuello con malposicionamiento de la cabeza⁽⁶⁴⁾ o cuerdas vocales cerradas^(71,72). Recientemente, Crawshaw y col, describieron el cierre glótico en conejos prematuros en los primeros minutos después del nacimiento, presumiblemente para facilitar la aireación y reclutamiento pulmonar⁽⁷¹⁾. En un estudio observacional de van Vonderen y col, encontraron que no se administraba el Vt pautado durante algunas insuflaciones y especularon que esto se debía a dicho cierre glótico⁽⁷²⁾. Inicialmente, la respuesta clínica a un Vt muy bajo debería ser aumentar la PIP hasta que obtengamos un Vt adecuado en el MFR. Detectando la obstrucción en el MFR no sería necesario ese aumento de la PIP, sino corregir la sujeción de la mascarilla. Una vez corregida la obstrucción, si hubieramos aumentado la PIP, minimizaremos el daño pulmonar de la insuflación generada con alta presión si ajustamos, lo antes posible, la PIP guiándonos con el Vt monitorizado, ajustándolo al rango apropiado^(52,53,65).

De esta forma el uso de MFR permite ajustes y el reposicionamiento de la mascarilla, la disminución significativa de fugas a través de ésta, obstrucción aérea y menor frecuencia de volumen corriente excesivo y por tanto puede ayudar a optimizar ventilación y minimizar el daño pulmonar (NE 5)^(3,12,53,120).

8.1.2 Volúmenes pulmonares administrados

Actualmente, se fija una presión de insuflación máxima basada en el supuesto de que esto proporcionará un Vt seguro y efectivo^(3,12). Pero al usar una presión fija, el Vt administrado dependerá de la presión máxima administrada y variará tanto entre diferentes recién nacidos como en el mismo recién nacido a lo largo de los primeros minutos de vida donde se producen muchas modificaciones en el reclutamiento y distensibilidad o *compliance*

pulmonar, sobre todo al iniciar las respiraciones espontáneas, además de la variación en la resistencia de las vías respiratorias o la fuga de la mascarilla como vimos en el estudio de Schmölzer 2009 y cols^(5,24,31,52,74). Por lo tanto, la visualización del monitor debe ser continua para optimizar el Vt administrado no solo para evitar eventos adversos, sino para ajustar la PIP conforme evoluciona la reanimación, adaptándose al dinamismo del reclutamiento pulmonar⁽⁶⁾. Lo que sin duda sería inexacto es valorar el Vt observando la excursión de la pared torácica. Debemos mantener la estabilidad clínica (FC y SatO₂) y no realizar cambios en la PIP, y con ello en el Vt administrado, sin tener dicha estabilidad.

Los estudios en corderos prematuros mostraban que el Vt excesivo disminuye la efectividad del surfactante administrado posteriormente^(79,80). Esto es preocupante ya que muchos bebés prematuros reciben surfactante exógeno debido a la inmadurez pulmonar⁽⁵⁾. Actualmente está más claro que la lesión pulmonar se debe a Vt excesivos en lugar de presiones altas^(43,98).

Los estudios en la sala de partos han mostrado una gran variabilidad en la administración de Vt con volúmenes de hasta 30 ml/kg^(16,34,40,51,53,65,68,69,120). Tanto la administración de Vt bajos como excesivos, promueven la liberación de mediadores inflamatorios, que contribuyen al desarrollo de DBP^(82,109,148). Con el uso de un MFR, los diferentes estudios sugerían que el Vte estaría dentro del rango de 4 a 8 ml/kg. Sin embargo, los datos de los estudios incluidos no pudieron confirmar esto y describieron una Vte similar entre los grupos con MFR visible u oculto. Schmölzer y col describen como en el grupo con MFR visible, el Vte fue <4 ml/kg en 43%, 4-8 ml/kg en 26% y >8 ml/kg en 31%, en comparación con 36%, 28% y 36%, respectivamente en el grupo de MFR enmascarado. No hubo diferencias significativas entre los grupos en cualquier otro parámetro respiratorio. Del mismo modo, un estudio sobre ventilación neonatal describió que el uso de un MFR no produjo diferencias en el Vte administrado⁽⁴⁹⁾. Este estudio también señaló que los médicos eran demasiado cautelosos para cambiar las configuraciones de ventilación

incluso después de la retroalimentación del MFR. Sin embargo, al observar los recientes estudios de formación y entrenamiento en ventilación, el MFR ayudó mucho a los reanimadores inexpertos a reducir significativamente el Vte administrado^(66,147).

El grupo de Atkins y col en Australia, incorporó el MFR en los procesos anestésicos habituales. Un reciente estudio de cohorte prospectivo, mostraba unos Vt inexactos, administrados a lactantes menores de 3 meses intubados. Se midieron un total de 10.055 y 2.569 insuflaciones en el grupo de MFR visible (n=32) y enmascarados (n=33), respectivamente, con media (DS) de Vte administrado de 7.5 (2.4) mL/kg y 7.7 (3.0) mL/kg, respectivamente; diferencia media (IC del 95%) -0,2 (-1.1, 0.8) mL/kg (Welch's *t* test). En el grupo visible, el 55.6% de los Vte estaban entre 4 y 8 mL/kg en comparación con el 51.7% en el grupo enmascarado; beneficio relativo (95% de IC), 1.08 (1.03, 1.12). El Vte tenía menos probabilidades de ser <4 mL/kg en el grupo visible en comparación con el grupo enmascarado; 6.4% vs 9.8%, 1.53 (1.33, 1.76)⁽¹⁴⁹⁾. Factores como la experiencia variada y ser demasiado cauteloso al usar el RFM, podrían ser las razones por las cuales el Vte fue similar con o sin el MFR. En nuestro estudio, el Vte presentó una disminución significativa con el uso de los datos proporcionados por el MFR siendo de 5.8 (4.7-6.8) mL/kg, frente a 7 mL/kg (5.7-9.2) en el grupo no visible ($p < 0.001$).

En cualquier caso, si que todos los estudios informaron una tendencia hacia proporciones más bajas de insuflaciones con Vte > 8 mL/kg^(53,56,107,120,137). En el estudio de Schmölzer y col, la proporción de neonatos con Vt > 8 mL/kg fue menor en el grupo con MFR visible, el 31% de los pacientes en comparación con el 36% en el grupo de monitor oculto (0,81; IC 95%, 0,67-0,98)⁽⁵³⁾. En nuestro estudio, también describimos menos pacientes con un Vt > 8 mL/kg en el grupo de MFR visible en comparación con el grupo con RFM oculto (14.8% vs. 36.5%; $p < 0.001$)⁽¹²⁰⁾. El ensayo clínico MONitoR (Resucitación Neonatal de Monitoreo) (U.S.ClinicalTrials.gov PRS, ID: NCT03256578), reclutó 442 recién nacidos <37 semanas de edad posmenstrual, hubo una tendencia con un menor número de neonatos que recibieron

Vte >8 ml/kg en los que el MFR era visible, frente a los no visible (20% vs. 25%; $p=0.172$)⁽¹⁰⁷⁾. En el estudio australiano de Atkins y col con pacientes <3 meses durante ventilación mecánica por anestesia, el uso de un MFR no redujo las proporciones de insuflaciones >8 ml/kg, pero sí redujo significativamente el número de insuflaciones con Vte >10 ml/kg; 13.0% vs 22.0%, 1.11 (1.09, 1.14)⁽¹⁴⁹⁾. Por lo tanto, el MFR puede tener el potencial de disminuir el Vt excesivo administrado a más de 8 y 10 ml/kg y es especialmente útil para aquellos que son reanimadores con menor experiencia. El Vt adecuado que debe ser administrado durante la reanimación, varía en las diferentes fases de la reanimación por lo que los ajustes de la PIP también deben ir encaminados a adaptar ese Vt en cada momento^(52,53,83).

En nuestro estudio, reclutamos un mayor número de pacientes que otros estudios previos similares. Una importante contribución es la descripción del Vte estratificada por edad gestacional definiendo así los diferentes grupos de menores de 32 semanas, que tan diferentes son, analizando así el comportamiento según la inmadurez. Con respecto a los volúmenes pulmonares, se mantienen las diferencias descritas, presentando Vte menores en el grupo con el MFR visible cuanto más prematuros, sobre todo en los menores de 30 semanas de gestación, sin ser estadísticamente significativa en los mayores o iguales de 30 semanas. La susceptibilidad al volutrauma como resultado del volumen tidal excesivo puede estar incrementado en los recién nacidos más inmaduros.

El hecho de conocer el volumen corriente habitual en la respiración asistida y espontánea de los primeros minutos de vida, podría hacernos determinar este parámetro como objetivo inicial en la ventilación durante la reanimación y ventilar de una forma menos lesiva, como hacemos en las UCINs, disminuyendo la morbilidad neonatal y mejorando la seguridad del paciente desde el primer momento tras el nacimiento^(104,150-152). Por otro lado, en algún momento durante la reanimación, la mayoría de los bebés comenzarán a respirar de forma espontánea^(9,73,92). El MFR conectado a una mascarilla

facial o a un TET puede mostrarnos el V_t generado por la respiración espontánea, su patrón respiratorio y las interacciones con las insuflaciones manuales. De esta forma podemos retirar la asistencia respiratoria con VPP o minimizarla lo antes posible.

8.2 Objetivos secundarios

8.2.1 Variables clínicas postnatales en paritorio

Necesidad de Oxígeno: El feto se encuentra expuesto a una baja concentración de oxígeno en el medio intrauterino. Con el parto prematuro el recién nacido se expone a un medio de hiperoxia relativa. El exceso de oxígeno favorece la producción de radicales libres citotóxicos que cuando entran en contacto con componentes celulares modifican el ácido desoxirribonucleico (DNA), afectan a la actividad enzimática y dañan las membranas celulares induciendo necrosis y/o apoptosis celular. En el adulto hay un equilibrio entre la producción de radicales libres y los mecanismos antioxidantes. Sin embargo, el recién nacido prematuro, es más vulnerable a la lesión por los radicales libres de oxígeno debido a una inmadurez del sistema antioxidante, lo que ocasiona daño tisular en un período precoz del desarrollo pulmonar^(41,42).

Un problema añadido es la dificultad que supone en muchas ocasiones el cumplimiento de los rangos de saturación objetivo de manera continua, presentando en muchas ocasiones periodos prolongados con saturaciones por encima y por debajo de estos rangos. Por ello, el establecimiento de un rango de saturación de oxígeno óptimo en el paciente prematuro ha sido un tema muy controvertido en neonatología. Las recomendaciones más recientes apuntan a saturaciones entre 90-95% para asegurar una adecuada oxigenación, evitando al mismo tiempo la hiperoxia⁽⁴³⁾.

No parece que el uso del MFR añada información adicional para el manejo de la FiO_2 , que actualmente es adecuado por el pulsioxímetro. Tampoco observamos, en nuestro estudio

ni en la bibliografía^(51,53,56,107), que el uso del MFR influya en las necesidades de oxígeno suplementario para mantener SpO₂ en rango normal a lo largo de los 10 primeros minutos tras el nacimiento.

CO₂ espirado: Un parámetro fisiológico para guiar los esfuerzos durante la estabilización y reanimación del recién nacido, que incorpora retroalimentación fisiológica, es el dióxido de carbono al final de la ventilación (CO₂et), útil como un indicador de la perfusión pulmonar, ventilación y la eficacia de la compresión torácica⁽¹²¹⁾. Dicho método se ha utilizado para guiar la administración de compresión torácica (aumento de la frecuencia y la fuerza de aplicación) y la frecuencia de administración de epinefrina en adultos⁽¹⁵³⁾ y para mejorar el resultado en modelos animales⁽¹⁵⁴⁻¹⁵⁶⁾. La base de este método es que el nivel de CO₂et durante la RCP representa el movimiento de la sangre que contiene dióxido de carbono a los pulmones y, por lo tanto, se vuelve menos dependiente de la producción de CO₂ y la ventilación minuto y más dependiente del gasto cardíaco^(56,121-130). Las pautas de reanimación de la American Heart Association (AHA) de 2015 sugirieron el uso de CO₂et durante la RCP en adultos como herramienta de pronóstico, ya sea inmediatamente después de la intubación o después de 20 minutos de reanimación, pero no proporcionaron instrucciones de como interpretar y usar el CO₂et para dirigir los esfuerzos de reanimación⁽¹⁵⁷⁾. Las pautas pediátricas de la AHA de 2015 informaron una falta de evidencia sobre el uso de CO₂et durante las compresiones torácicas en el parto directo y no pudieron hacer una recomendación⁽¹⁵⁸⁾. Por lo tanto el uso de la CO₂et no se enfoca para guiar la administración de compresión torácica después de un paro cardíaco prolongado para optimizar los esfuerzos de reanimación y mejorar la supervivencia sobre la RCP estándar⁽¹⁵⁹⁾, sino durante el reclutamiento pulmonar como indicador de aumento del gasto pulmonar⁽¹⁵⁹⁻¹⁶²⁾. El CO₂et en los momentos iniciales tras el parto, muestra que el intercambio de gas se está produciendo, independientemente del volumen corriente⁽¹⁶⁰⁾. El cambio en los niveles de CO₂et durante la reanimación neonatal precede a un aumento

en la frecuencia cardíaca en los recién nacidos con bradicardia que precisan VPP con mascarilla. Hooper et al, describieron en estudios con animales que la ausencia de CO₂et indica que el intercambio de gases no ha alcanzado los alvéolos⁽¹⁶⁰⁾.

Blank et al⁽²⁷⁾ y Schmölzer et al⁽²⁶⁾ publicaron que se puede detectar CO₂et con un promedio de 9 segundos y un valor máximo de CO₂et con un promedio de 143 segundos, respectivamente, en recién nacidos a término. Esto indica que el aclaramiento de líquido pulmonar y una adecuada relación ventilación/pefusión requiere de varias insuflaciones y el CO₂et podría usarse inicialmente para guiar el gasto cardíaco pulmonar y posteriormente la ventilación según se va consiguiendo el reclutamiento pulmonar. En nuestro caso el número de insuflaciones en los pacientes hasta alcanzar la FC >100 lpm fue mucho menor y con niveles totales de CO₂et menores en el grupo donde la recuperación fue antes de los 60 segundos. La mediana del número de insuflaciones en las que se empieza a detectar CO₂et en el grupo de “recuperación temprana de FC” fue mucho menor que en el grupo de “recuperación tardía de FC” (2, 1-3 frente a 7, 4-9, p<0.001). Esto podría indicar que los pacientes que alcanzan FC >100lpm antes, se detecta CO₂et antes, con valores en torno a 28 segundos, como adultos^(126,163), indicando mejor gasto cardíaco, y sus niveles se estabilizan posteriormente para ser entonces un indicador del reclutamiento y ventilación.

La regresión lineal, entre el CO₂et medio durante las primeras 5 inflaciones y el tiempo de recuperación de la FC >100 lpm, muestra un coeficiente de correlación de Pearson de -0.6 (p <0.001, figura 22). Esto podría indicar que los niveles iniciales más elevados de pCO₂ indicarían un gasto cardíaco suficiente para alcanzar FC>100 en menos tiempo. Además, solo se puede observar un aumento de la FC una vez que se ha detectado CO₂et^(160,164).

Parámetros de función pulmonar:

Como en el estudio de Schmölzer y col.⁽⁵³⁾, no encontramos una diferencia significativa entre grupos en los parámetros de función pulmonar de PEEP, tiempo inspiratorio, durante la VPP con mascarilla, salvo un mayor pico de presión inspiratoria y presión media en vía aérea, el ya descrito V_t , sin diferencias en la frecuencia respiratoria y el consecuente mayor ventilación por minuto e hiperventilación durante la estabilización con MFR no visible.

La estabilización pulmonar fue más precisa en el grupo que tenía la ayuda del MFR, con mayor frecuencia de modificaciones en la PIP administrada, con más frecuencia en el grupo con el MFR visible, 59.3% frente a 9.6% en el grupo con MFR no visible. El dispositivo para la administración de VPP debiera medir y mostrar el V_t además de la presión, pues con dicha medición permite ajustar el PIP durante VPP como hacemos en otras situaciones como durante el tratamiento de los recién nacidos después de la administración de surfactante, donde hay cambios rápidos en la distensibilidad pulmonar. De esta forma, pueden ser útiles en la estabilización pulmonar durante los primeros minutos después del nacimiento, donde también se producen cambios pulmonares muy rápidos e importantes, especialmente en recién nacidos muy prematuros, pudiendo individualizar y hacer que la asistencia sea más precisa con mayores ajustes en la presión de la vía aérea para que el V_t administrado sea el más seguro y efectivo minimizando el daño pulmonar y la hiperventilación.

Sin embargo, la PIP óptima durante la VPP en recién nacidos prematuros se desconoce^(165,166). Las recientes directrices de reanimación sugieren una PIP inicial en recién nacidos prematuros, de 20 cmH₂O, para prevenir la hipocarbía y el potencial volutrauma^(12,167). La PIP inicial de 20 cmH₂O utilizado en nuestro estudio, no podría contribuir a administrar V_t adecuado en todos los pacientes, y probablemente, necesitamos adaptar y utilizar una con PIP más bajo menores de 30 semanas de gestación.

8.2.2 Variables clínicas postnatales en UCIN

Ventilación mecánica no invasiva (VMNI):

En cuanto a los resultados del uso de CPAP en paritorio tras insuflaciones con VPP y su continuidad al ingreso, los resultados no muestran beneficios en el grupo con MFR visible. La VMNI se usó de manera segura y efectiva en la sala de partos para proporcionar apoyo respiratorio a los recién nacidos prematuros, pero sin diferencias en su uso al ingreso en la unidad neonatal ni con menos necesidad de intubación, compresiones torácicas, administración de epinefrina y ventilación invasiva posterior.

Para optimizar el uso de CPAP administrada, es fundamental optimizar esas insuflaciones y con ello el Vt administrado^(31-36,50,57,144). En un estudio de factibilidad, Finer y col, aleatorizaron a 104 recién nacidos de muy bajo peso al nacer a recibir CPAP/PEEP o no CPAP/PEEP en paritorio^(33,67). El objetivo del estudio era ver si el uso de CPAP/PEEP evitar la intubación endotraqueal de rutina y describir el uso de la CPAP o PEEP en paritorio^(33,67). Aunque no encontraron diferencias en las tasas de intubación, muerte y DBP, el uso de CPAP/PEEP como manejo inicial respiratorio en prematuros era factible. Dawson y col. aleatorizaron neonatos <29 semanas de gestación y no se encontraron diferencias en saturación de oxígeno o frecuencia cardíaca a los 5 min, mortalidad, tasa de intubación o DBP⁽³⁴⁾. Dos grandes ensayos aleatorizaron 1926 neonatos entre 24 y 29 semanas de gestación a recibir CPAP o intubación endotraqueal al nacer^(35,36). El ensayo COIN mostró menos días de ventilación y reducción en la administración de surfactante en los que recibieron CPAP que en los neonatos intubados al nacer⁽³⁵⁾. El ensayo SUPPORT aleatorizó 1316 neonatos a recibir CPAP o intubación y surfactante⁽³⁶⁾. Los neonatos en el grupo CPAP tuvieron tasas más bajas de esteroides postnatales y menos días de ventilación mecánica que aquellos en el último grupo. Sin embargo, las tasas de mortalidad y DBP fueron similares entre grupos en ambos ensayos^(35,36). No obstante, los resultados sugieren que el soporte respiratorio en paritorio debe iniciarse con CPAP en los que

mantienen respiración espontánea antes de considerar la intubación y administración de surfactante^(32,114,168-171). De esta forma, y como mostramos en los resultados, podemos tener mayor número de pacientes que ingresen con CPAP en la unidad o que precisen menos intubación en paritorio. El cuidado de los recién nacidos muy inmaduros ha cambiado considerablemente en los últimos 15 años^(35,36,172) y el uso de la CPAP temprana se ha convertido en la principal opción para ayudar a la transición del recién nacido, por lo que optimizar la VPP parece una vía fundamental para conseguir la mayor estabilidad y reclutamiento pulmonar y el consiguiente aumento de pacientes con CPAP al ingreso frente a la intubación endotraqueal en paritorio y posterior tratamiento con surfactante.

Toda esta literatura apoya el hecho de minimizar la duración de la ventilación invasiva para disminuir la lesión pulmonar en recién nacidos prematuros. Las recomendaciones nacionales e internacionales de reanimación neonatal, recomiendan el uso de ventilación no invasiva (VNI) en la sala de partos para los bebés que requieren asistencia respiratoria prolongada con respiración espontánea.

8.2.3 Necesidad de surfactante en las primeras 72 horas de vida.

No hubo diferencias significativas entre los 2 grupos en la proporción de recién nacidos intubados ni en los que precisaron administración de surfactante. La deficiencia de surfactante se ha convertido en el estándar de atención para el tratamiento del distrés respiratorio del prematuro (SDR). Una revisión Cochrane concluyó que la estabilización temprana con CPAP y administración selectiva de surfactante en comparación con la administración de surfactante profiláctico y la consiguiente ventilación mecánica, reduce el riesgo de DBP o muerte⁽¹⁷³⁾. Sin embargo, la estabilización pulmonar al nacimiento con un MFR visible con ajustes de PIP para optimizar el Vte, no influye en la necesidad de surfactante en las primeras 72 horas de vida.

8.2.4 Necesidad de intubación en las primeras 72 horas de vida.

Evitar la intubación en la sala de partos reduce la muerte o la displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros. En este importante objetivo secundario de nuestro estudio, al igual que en el del grupo de Schmolzer y cols⁽⁵³⁾ o en el el MONitoR trial⁽¹⁰⁷⁾, no observamos una disminución de las tasas de intubación en paritorio con la visualización de los parámetros en un MFR, aunque si una tendencia a precisar menor intubación en paritorio o ingreso con asistencia con CPAP en la UCIN, como comentábamos previamente.

8.2.5 DBP y evolución respiratoria.

La patología respiratoria a largo plazo supone la morbilidad más frecuente del paciente prematuro siendo especialmente evidente en el paciente con displasia broncopulmonar⁽¹⁷⁴⁾. En los estudios que evalúan la función respiratoria de los pacientes prematuros objetivan alteraciones en la misma incluso en los pacientes sin DBP. En los pacientes con DBP con seguimiento a largo plazo se pone de manifiesto que estas alteraciones persisten en el tiempo con incluso un deterioro de la función respiratoria en la edad escolar y adolescencia con diferencias significativas en función de la severidad de la DBP establecida a las 36 semanas de edad postmenstrual⁽¹⁷⁵⁻¹⁷⁷⁾.

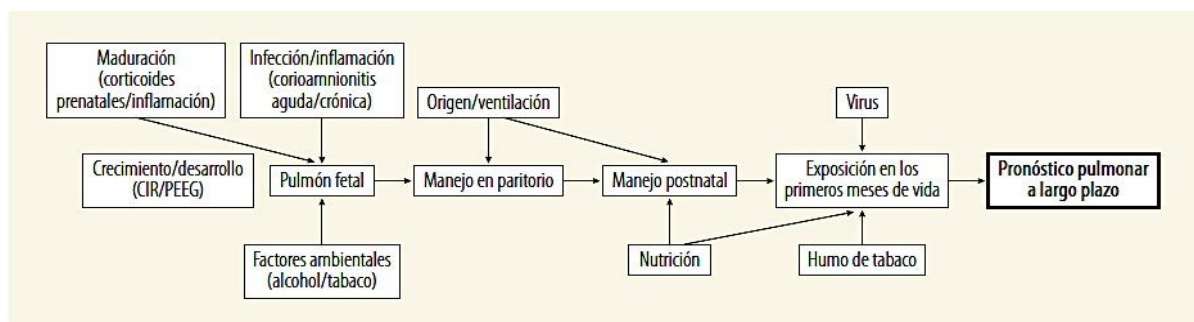


Figura 30 Esquema de factores perinatales y exposiciones durante los primeros años de vida que afectan al desarrollo y función pulmonar⁽¹²⁵⁾ (Adaptado de: Jobe et al. The Newborn Lung: Neonatology Questions and Controversies. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 57-89).

La evolución a largo plazo de los pacientes con DBP difiere en función del fenotipo predominante y de la asociación con otras patologías o con exposición posterior a agentes nocivos de donde el manejo en el paritorio es fundamental (Figura 30).

En nuestro caso, la DBP en recién nacidos prematuros menores de 32 semanas, fue similar con o sin el uso del MFR durante la VPP con máscara en la sala de partos. Es probable que el tamaño muestral haya influenciado en objetivar una diferencia estadísticamente significativa, que casi se hace evidente con la realización del meta-análisis. Se precisan de estudios con mayor potencia para poder demostrar dicha tendencia.

8.2.6 Evolución neurológica.

Nuestro estudio encontró, que, sin ser significativa (HIV 10.9% en el grupo visible frente a 19.1%, $p=0.247$, en el grupo no visible y, LPV 10.9%, frente a 17%, $p=0.392$, respectivamente), si es una reducción clara en cuanto a la lesión cerebral con el uso del MFR. Los estudios en animales y los estudios observacionales enfatizan la importancia de monitorear el Vte durante la VPP con mascarilla facial en la sala de partos en recién nacidos prematuros <37 semanas de gestación^(16,17,40,41,97,100,101). De hecho, dos estudios observacionales en la sala de partos informaron que la administración de Vte >6 ml/kg causó un aumento de cuatro veces en la lesión cerebral^(40,100). Estos estudios previos aluden que el Vte excesivo y la lesión cerebral están relacionadas y que uno puede reducir la lesión cerebral al monitorear y garantizar la administración segura de Vte.

Sin embargo, los tres ensayos aleatorios^(53,120,107) analizados se centraron en un Vte entre 4-8 ml/kg. Es posible que las diferencias en la magnitud del efecto se deban a diferencias en la metodología (observacional versus ECA) en lugar de diferencias en el Vte objetivo. Además, ninguno de los estudios fue desarrollado para examinar una diferencia en la lesión cerebral, y por lo tanto, este resultado podría haber ocurrido solo por cambio y

podría no haber causalidad entre el uso de un MFR y la lesión cerebral. La inflamación cerebral y la lesión cerebral pueden iniciarse en neonatos prematuros desde la sala de partos.

8.2.7 Mortalidad.

La mortalidad de los recién nacidos antes del alta, fue similar con o sin el uso del MFR en recién nacidos prematuros durante la VPP con máscara en la sala de partos. Dicha mortalidad antes del alta se relaciona con múltiples factores y no solo con el uso de MFR, no pudiendo atribuir los resultados al uso o no de este. Aunque no presenta diferencias en este parámetro evolutivo, la mejoría de otras complicaciones hace que la estabilización del recién nacido prematuro sea más precisa y segura con la visualización de los datos del MFR.

8.3 Revisión sistemática y meta-análisis.

Durante la revisión bibliográfica, realizamos una revisión sistemática y metaanálisis, la cual siguió los métodos estándar del *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.3*⁽¹⁷⁸⁾. El objetivo de la revisión fue evaluar si la ventilación con mascarilla en la sala de partos de lactantes <37 semanas de gestación guiada con MFR en comparación con la ventilación con mascarilla sin MFR disminuyó la mortalidad hospitalaria en recién nacidos de menos de 37 semanas de gestación⁽⁵²⁾. Con estos datos, nuestro metaanálisis no mostró diferencias en la mortalidad hospitalaria, pero sí una reducción significativa en la lesión cerebral y las fugas de aire en los recién nacidos <37 semanas durante la VPP cuando disponemos un MFR. Aunque nuestros resultados mostraron importancia para la lesión cerebral, no está claro un efecto clínico de reducción del 36% en la lesión cerebral y se necesita un gran ensayo para confirmar o refutar estos resultados.

Debido al número limitado de estudios, se requieren ensayos adicionales que evalúen el uso del MFR durante la reanimación neonatal. Estos estudios deben evaluar los resultados del desarrollo neurológico a largo plazo. También se requieren estudios para determinar si un MFR aporta valor a las demandas atencionales y cognitivas de los asistentes a la estabilización del recién nacido en paritorio o por el contrario podría desviar la atención al recién nacido. No está claro si se requiere capacitación especializada para maximizar el beneficio del MFR.

FORTALEZAS Y LIMITACIONES

9 FORTALEZAS Y LIMITACIONES

9.1 Fortalezas

Los primeros estudios en recién nacidos fueron durante la respiración espontánea en ≥ 29 semanas inmediatamente después del nacimiento⁽⁷³⁾. Posteriormente, los estudios comenzaron en recién nacidos menores de 32 semanas de gestación, pero se estimó el volumen corriente durante 60 s de VPP en 25⁽¹⁶⁾ y 20 neonatos⁽¹⁷⁾. El importante estudio de Schmölzer y col. analizó la prevalencia de fuga y obstrucción a través de la mascarilla durante la VPP⁽⁶⁵⁾ en 56 pacientes menores de 32 semanas, muy bien descrito en la revisión de 2010 por este excelente grupo⁽⁵²⁾. Un año después, este mismo grupo, en un estudio de diseño muy similar al nuestro⁽⁵³⁾ en 49 pacientes menores de 32 semanas (26 con el monitor visible y 23 con el monitor no visible), analizó los Vte durante la VPP. Los residentes realizaron la ventilación manualmente y el análisis de posibles eventos adversos y ajustes de la mascarilla facial solo en las primeras 40 insuflaciones en cada bebé (1960 insuflaciones frente a 7263 de nuestro estudio). Al igual que en el grupo de Schmölzer⁽⁵³⁾, la importancia de nuestro estudio es que es el único aleatorizado de recién nacidos menores de 32 SG que requieren VPP no invasiva para una visualización del MFR (n=54) o enmascarado (n=52). Agregamos al estudio que nuestro tamaño de muestra es de 106 pacientes, los parámetros se registraron inmediatamente durante los primeros 10 minutos después del nacimiento (23693 respiraciones) y algo muy importante: el segundo análisis estratificó a los pacientes por edad gestacional (<28, 28-29⁺⁶ o ≥ 30 semanas de edad gestacional).

En otros estudios con este dispositivo, el valor numérico de la fuga se promedia sobre 1 min y, por lo tanto, no se puede utilizar para insuflaciones individuales. En nuestro estudio analizamos todas y cada una de las insuflaciones individuales, determinando el porcentaje de fugas entre todas las insuflaciones.

Un MFR solo muestra las ondas y los datos para ayudar al reanimador y no proporciona interpretación de las señales o un diagnóstico. Por ejemplo, una señal que muestra ausencia de Vte puede deberse a una mala posición de la mascarilla, obstrucción de las vías respiratorias o anomalía congénita. Por lo tanto, precisa de una formación y entrenamiento previo, junto con el uso habitual para realizar una rápida y precisa interpretación del evento que está ocurriendo. La inexperiencia y falta de conocimiento sobre las formas de onda mostradas puede conducir a una mala interpretación de las señales. Por lo tanto, cualquier persona que use un MFR debe estar capacitado para interpretar la presión, el flujo y señales de volumen corriente. Además, el uso del MFR por un usuario inexperto, puede hacer que se desvie la atención del recién nacido a la pantalla del monitor. El enfoque del entrenamiento de la reanimación pediátrica y de adultos, consiste en evaluar la elevación del pecho para evaluar la ventilación. En el ambiente estresante de la reanimación neonatal, es posible que los reanimadores no usen completamente la información adicional disponible del MFR, en lugar de confiar más en el entrenamiento básico del reanimador. Hacer todo esto puede haber sido difícil para algunos operadores, por lo que otro miembro del equipo, como hicimos en nuestro estudio, debe observar e interpretar las ondas y aconsejar al reanimador si las insuflaciones han sido efectivas.

9.2 Limitaciones

Para las personas que no están familiarizadas con el dispositivo, puede encontrar la colocación del sensor de flujo entre la máscara y el dispositivo de ventilación y reanimación dificultosa, además de la incomodidad que puede suponer sostener el dispositivo.

Con este dispositivo, el Vte que se muestra debe convertirse a ml/kg (p. ej., un Vte visualizado de 5 ml para un recién nacido de 500 g, sería de 10 ml/kg). Es fundamental intentar conocer el peso estimado en ecografías recientes o un adecuado cálculo basado en

la experiencia, como se realizaría en circunstancias de administrar medicación como adrenalina.

CONCLUSIONES

10 CONCLUSIONES

Al reanimar a un recién nacido, el equipo que lo atiende usa el juicio clínico para determinar cuánta asistencia respiratoria se requiere durante la reanimación. Sin embargo, este enfoque es con frecuencia inadecuado.

Un monitor de función respiratoria mide la cantidad de aire que ingresa al pulmón de los recién nacidos. Con el uso de este monitor, el Vte se administraría de forma segura dentro del rango de 4 a 8 ml/kg. El equipo clínico puede usar esta información para brindar una mejor atención a un recién nacido cuando se requiere respiración asistida.

El MFR puede aplicarse fácilmente durante la estabilización neonatal y proporciona retroalimentación inmediata, pudiendo ser una herramienta útil y simple al comienzo de la reanimación, siendo especialmente útil en entornos con recursos limitados.

El uso de un MFR durante la reanimación neonatal, ayuda a reducir la fuga y la obstrucción a través de la mascarilla facial, y minimiza la variación en el volumen corriente administrado, ayudando a realizar las modificaciones necesarias para disminuir el soporte de presión. Puede mostrar una reducción tanto en la fuga de la máscara como en el Vt administrado y con ello la PIP, lo que indica que el uso de un MFR mejora la ventilación con mascarilla en paritorio. Todo ello minimiza al máximo el daño pulmonar durante el reclutamiento pulmonar del recién nacido prematuro en paritorio.

Para lograr esto, es necesario instruir a los asistentes en paritorio en lectura e interpretación de las ondas de flujo de gas y Vte para identificar la fuga de la máscara, corregir la posición y ajustar rápidamente la PIP y así administrar un Vte adecuado.

En recién nacidos <37 semanas, el uso de los datos mostrados por el MFR en comparación con no usar el MFR durante la ventilación con mascarilla no produjo diferencias en la mortalidad hospitalaria, pero si redujo la lesión cerebral y las fugas de aire en estos recién nacidos. Se necesitan ensayos adicionales para evaluar la eficacia y la viabilidad durante la ventilación con mascarilla en recién nacidos prematuros.

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

11 ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Partos prematuros en EEUU 1990-2008	26
Figura 2. Supervivencia al alta por semanas de edad gestacional y año	27
Figura 3. Morbilidades por edad gestacional y año	27
Figura 4. Monitorización durante estabilización y reanimación neonatal.....	31
Figura 5. Curva de presión, flujo, CO ₂ expirado y volumen corriente	32
Figura 6. Curva de flujo, presión y volumen corriente durante una fuga por mascarilla facial	34
Figura 7. Curva de flujo, presión y volumen corriente durante una insuflación con cierre glótico.....	35
Figura 8. Curva de flujo, presión y volumen corriente durante una obstrucción por mascarilla facial.....	36
Figura 9. Patrones respiratorios al nacimiento.....	38
Figura 10. Curva de flujo, presión y volumen corriente durante administración de VPP por mascarilla facial con variabilidad en el volumen corriente según cambios de PIP	39
Figura 11. Diagrama de flujo del estudio	55
Figura 12. Datos numéricos en Excel exportados desde el MFR	66
Figura 13. Curvas de flujo, presión, CO ₂ , Vti y Vte recogidas del MFR.....	66
Figura 14. Necesidad de FiO ₂ y SpO ₂ durante la reanimación	79

Figura 15. FC durante la reanimación.....	80
Figura 16. Asistencia respiratoria inicial y tiempo hasta el inicio de dicha asistencia respiratoria.....	81
Figura 17. Volúmenes corrientes espiratorios durante VPP.....	84
Figura 18. Volúmenes corrientes espiratorios durante VPP estratificado por edades gestacionales	85
Figura 19. Volúmenes corrientes espiratorios mayores de 6 y 8 ml/kg durante VPP.....	86
Figura 20. Función pulmonar exportadas del MFR durante la reanimación de un paciente de 25 semanas de gestación.	87
Figura 21. Presión inspiratoria pico durante VPP en cada grupo.....	88
Figura 22. Regresión lineal entre CO ₂ et en las primeras 5 insuflaciones y el tiempo transcurrido en alfanzar una FC >100 lpm.	91
Figura 23. Evolución de la CO ₂ et en las primeras 20 insuflaciones.....	92
Figura 24. Evolución de los volúmenes espiratorios durante las primeras y las últimas 10 insuflaciones.	93
Figura 25. Evaluación de los riesgos de sesgo en los estudios incluidos.	100
Figura 26. Resultados en lactantes <37 semanas de muerte antes del alta.....	101
Figura 27. Análisis conjunto de lesión cerebral, hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular.	102

Figura 28. Análisis conjunto de neumotórax y displasia broncopulmonar.	103
Figura 29. Monitorización durante estabilización y reanimación neonatal.....	109
Figura 30. Esquema de factores perinatales y exposiciones durante los primeros años de vida que afectan al desarrollo y función pulmonar	121

12 ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tabla de contingencia para variables volumen tidal durante la VPP para el cálculo del tamaño muestral	61
Tabla 2. Patrones de respiraciones durante estabilización y reanimación neonatal.....	68
Tabla 3. Datos demográficos del recién nacido distribuidos por grupos, según MFR visible y oculto.....	78
Tabla 4. Datos demográficos prenatales del recién nacido distribuidos por grupos, según MFR visible y oculto.	78
Tabla 5. Datos demográficos de Apgar del recién nacido tras el nacimiento	79
Tabla 6. Descripción de los eventos adversos: fuga y obstrucción, con respecto al total de VPP y respiraciones espontáneas con CPAP iniciadas tras la VPP.....	82
Tabla 7. Descripción de cada uno de los eventos adversos: fuga y obstrucción, con respecto al total de eventos adversos durante VPP y respiraciones espontáneas con CPAP iniciadas tras la VPP	82
Tabla 8. Descripción de la recolocación de la mascarilla en cada uno de los eventos adversos: fuga y obstrucción, con respecto al total de estos eventos adversos durante VPP y respiraciones espontáneas iniciadas tras la VPP.....	83
Tabla 9. Volúmenes corrientes espiratorios durante VPP, estratificado por edades gestacionales	85
Tabla 10. Volúmenes corrientes espiratorios en cada una de las asistencias respiratorias utilizadas en cada grupo, durante la evolución de la reanimación	87

Tabla 11. Volúmenes corrientes espiratorios durante las respiraciones espontaneas con CPAP, estratificado por edad gestacional.....	87
Tabla 12. Parámetros respiratorios durante VPP utilizadas en cada grupo.....	89
Tabla 13. Parámetros respiratorios durante VPP utilizadas en cada grupo, estratificado por edades gestacionales.....	89
Tabla 14. Análisis del tiempo, CO ₂ et e insuflaciones en relación con la recuperación de FC >100 lpm.....	91
Tabla 15. Modelo de regresión logística: surfactante.....	93
Tabla 16. Modelo de regresión logística: intubación en paritorio.....	94
Tabla 17. Intervenciones en paritorio, al ingreso y durante su estancia en UCIN.....	95
Tabla 18. Morbimortalidad y evolución durante su ingreso.....	96
Tabla 19. Valoración de la calidad de evidencia GRADE para resultados primarios y secundarios.....	104

BIBLIOGRAFIA

13 BIBLIOGRAFÍA

Fuentes de datos: MEDLINE (through PubMed), Google Scholar, and EMBASE, Clinical Trials.gov, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials through August 2019.

1. Singhal N, McMillan DD, Yee WH, Akierman AR, Yee YJ. Evaluation of the effectiveness of the standardized neonatal resuscitation program. *Journal of Perinatology* 2001;21(6): 388–92.
2. Aziz K, Chadwick M, Baker M, et al. Ante- and intra-partum factors that predict increased need for neonatal resuscitation. *Resuscitation* 2008;79:444–52. doi:10.1016/j.resuscitation.2008.08.004.
3. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, et al. Part 13: Neonatal Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132(18 Suppl 2):S543-560.
4. Leone TA, Finer NN, Rich W. Delivery room respiratory management of the term and preterm infant. *Clin Perinatol*. septiembre de 2012;39(3):431-40.
5. te Pas AB, Davis PG, Hooper SB, Morley CJ. From liquid to air: breathing after birth. *J.Pediatr*. 2008;152(5):607-11.
6. Schmölzer GM, Te Pas AB, Davis PG, Morley CJ. Reducing lung injury during neonatal resuscitation of preterm infants. *J Pediatr*. diciembre de 2008;153(6):741-5.
7. O'Donnell C, Davis P, Morley C. Positive end-expiratory pressure for resuscitation of newborn infants at birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18; (4):CD004341.
8. Biniwale M, Wertheimer F. Decrease in delivery room intubation rates after use of nasal intermittent positive pressure ventilation in the delivery room for resuscitation of very low birth weight infants. *Resuscitation*. 2017;116:33-38.
9. Mian Q, Cheung P-Y, O'Reilly M, Pichler G, van Os S, Kushniruk K, et al. Spontaneously Breathing Preterm Infants Change in Tidal Volume to Improve Lung Aeration Immediately after Birth. *J Pediatr*. 2015;167(2):274-278.e1.
10. te Pas AB, Siew M, Wallace MJ, Kitchen MJ, Fouras A, Lewis RA, et al. Establishing functional residual capacity at birth: the effect of sustained inflation and positive end-expiratory pressure in a preterm rabbit model. *Pediatr Res*. 2009;65(5):537-41.
11. Vento M. Noninvasive Respiratory Support in the Delivery Room: Introduction. *Neoreviews* 2012;13:e334. DOI: 10.1542/neo.13-6-e334.
12. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Wyckoff MH, Aziz K, Guinsburg R, et al. Part 7: Neonatal Resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and

- Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2015;132(16 Suppl 1):S204-241.
13. Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation*. 2015;95:249-63.
 14. Zeballos Sarrato G, Salguero García E, Aguayo Maldonado J, Gómez Robles C, Thió Lluch M, Iriondo Sanz M, et al. Changes in the international recommendations on neonatal stabilisation and resuscitation (2015). *An Pediatr Barc Spain*. 2017;86(1):51.e1-51.e9.
 15. Strand ML, Simon WM, Wyllie J, Wyckoff MH, Weiner G. Consensus outcome rating for international neonatal resuscitation guidelines. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* Published Online First: 29 March 2019. doi: 10.1136/archdischild-2019-31694.
 16. Schmölzer GM, Kamlin OCOF, O'Donnell CPF, Dawson JA, Morley CJ, Davis PG. Assessment of tidal volume and gas leak during mask ventilation of preterm infants in the delivery room. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010;95(6):F393-397.
 17. Poulton DA, Schmölzer GM, Morley CJ, Davis PG. Assessment of chest rise during mask ventilation of preterm infants in the delivery room. *Resuscitation*. 2011;82(2):175-9.
 18. O'Donnell CPF, Schmölzer GM. Resuscitation of preterm infants: delivery room interventions and their effect on outcomes. *Clin Perinatol* 2012;39(04):857–869.
 19. Wiswell TE. Resuscitation in the delivery room: lung protection from the first breath. *Respir Care* 2011;56(09):1360–1367.
 20. O'Reilly M, Cheung P-Y, Aziz K, Schmölzer GM. Short- and intermediate-term outcomes of preterm infants receiving positive pressure ventilation in the delivery room. *Crit Care Res Pract*. 2013;715915.
 21. INE 2020 [Internet]. [citado 13 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t20/e301/nacim/a2015/&file=01011.px&L=0>
 22. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84.
 23. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015;314(10):1039-51.
 24. Hooper SB, Kitchen M, Polglase GR, Roehr C-C, Pas te AB. The physiology of neonatal resuscitation. *Current Opinion in Pediatrics*. 2018;30(2):187-191. doi:10.1097/MOP.0000000000000590.
 25. te Pas AB, Siew M, Wallace MJ, Kitchen MJ, Fouras A, Lewis RA, et al. Effect of sustained inflation length on establishing functional residual capacity at birth in ventilated premature rabbits. *Pediatr Res*. 2009;66(3):295-300.

26. Schmölzer GM, Hooper SB, Wong C, Kamlin COF, Davis PG. Exhaled carbon dioxide in healthy term infants immediately after birth. *J Pediatr*. 2015;166(4):844–9.e1–3. doi:10.1016/j.jpeds.2014.12.007.
27. Blank DA, Gaertner VD, Kamlin COF, et al. Respiratory changes in term infants immediately after birth. *Resuscitation*. 2018;130:105-110. doi:10.1016/j.resuscitation.2018.07.008.
28. Kitchen MJ, Siew ML, Wallace MJ, et al. Changes in positive end-expiratory pressure alter the distribution of ventilation within the lung immediately after birth in newborn rabbits. *PLoS One* 2014;9:e93391.
29. Tingay DG, Togo A, Pereira-Fantini PM, Miedema M, McCall KE, Perkins EJ, Thomson J, Dowse G, Sourial M, Dellacà RL, Davis PG, Dargaville PA. Aeration strategy at birth influences the physiological response to surfactant in preterm lambs. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019; 104 (6): F587-F593.
30. Sweet D, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants-2013 Update. *Neonatology*, 103 (2013), pp. 353-368.
31. Hooper SB, Kitchen MJ, Wallace MJ, Yagi N, Uesugi K, Morgan MJ, et al. Imaging lung aeration and lung liquid clearance at birth. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2007;21(12):3329-37.
32. Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, et al. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? *Pediatrics*, vol. 105, no. 6, pp. 1194–1201, 2000.
33. Finer NN, Carlo WA, Duara S, et al. Delivery room continuous positive airway pressure/positive end-expiratory pressure in extremely low birth weight infants: a feasibility trial, *Pediatrics*, vol. 114, no. 3, pp. 651–657, 2004.
34. Dawson JA, Schmölzer GM, Kamlin COF, et al. Oxygenation with T-piece versus self-inflating bag for ventilation of extremely preterm infants at birth: A randomized controlled trial. *J Pediatr* 2011;158:912–918.e1–2. doi:10.1016/j.jpeds.2010.12.003.
35. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD, Neonatal Research Network, N. N. Finer, W. A. Carlo et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants, *The New England Journal of Medicine*, vol. 362, pp. 1970–1979, 2010.
36. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM and Carlin JB. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants, *The New England Journal of Medicine*, vol. 358, no. 7, pp. 700-708, 2008.
37. S. Bennett, N. N. Finer, W. Rich, and Y. Vaucher. A comparison of three neonatal resuscitation devices, *Resuscitation*, vol. 67, no. 1, pp. 113-118, 2005.
38. O'Donnell CP, Kamlin CO, Davis PG et al. Crying and breathing by extremely preterm infants immediately after birth. *J Pediatr*. 2010; 156:846-7.
39. Li ES-S, Cheung P-Y, Pichler G, Aziz K, Schmölzer GM. Respiratory function and near infrared spectroscopy recording during cardiopulmonary resuscitation in an extremely preterm newborn. *Neonatology*. 2014;105(3):200-204. doi:10.1159/000357609.

40. Mian QN, Cheung P-Y, O'Reilly M, et al. Impact of delivered tidal volume on the occurrence of intraventricular haemorrhage in preterm infants during positive pressure ventilation in the delivery room. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2019;104(1):F57-F62. doi:10.1136/archdischild-2017-313864.
41. Barton SK, Tolcos M, Miller SL, et al. Ventilation-Induced Brain Injury in Preterm Neonates: A Review of Potential Therapies. *Neonatology* 2016;110:155-62. doi:10.1159/000444918.
42. Viaroli F, Cheung P-Y, O'Reilly M, Polglase GR, Pichler G, Schmölzer GM. Reducing Brain Injury of Preterm Infants in the Delivery Room. *Front Pediatr*. 2018;6:97-97. doi:10.3389/fped.2018.00290.
43. Hernandez LA, Peevy KJ, Moise AA, et al. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. *Journal of Applied Physiology* 1989;66:2364-8. doi:10.1152/jappl.1989.66.5.2364.
44. Attar MA, Donn SM. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. *Semin Neonatol*. 2002;7(5):353-360. doi:10.1053/siny.2002.0129.
45. Yam CH, Dawson JA, Schmolzer GM, Morley CJ, Davis PG. Heart rate changes during resuscitation of newly born infants <30 weeks gestation: an observational study. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 1 de marzo de 2011;96(2):F102-7.
46. Schmölzer GM, Kamlin OCOF, O'Donnell CPF, Dawson JA, Morley CJ, Davis PG. Assessment of tidal volume and gas leak during mask ventilation of preterm infants in the delivery room. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010;95(6):F393-397.
47. Bhutani VK. Clinical applications of pulmonary function and graphics. *Seminars in Neonatology* 2002;7(5):391-9.
48. Keszler M. Volume-targeted ventilation. *Journal of Perinatology* 2005;25(Suppl 2):S19-22.
49. Klimek J, Morley CJ, Lau R, Davis PG. Does measuring respiratory function improve neonatal ventilation?. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2006;42(3):140-2.
50. Wood FE, Morley CJ, Dawson JA, Davis PG. A respiratory function monitor improves mask ventilation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(5):F380-381.
51. Kaufman J, Schmölzer GM, Kamlin COF, Davis PG. Mask ventilation of preterm infants in the delivery room. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(5):F405-410.
52. Schmölzer GM, Kamlin COF, Dawson JA, te Pas AB, Morley CJ, Davis PG. Respiratory monitoring of neonatal resuscitation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010;95(4):F295-303.
53. Schmölzer GM, Morley CJ, Wong C, Dawson JA, Kamlin COF, Donath SM, et al. Respiratory function monitor guidance of mask ventilation in the delivery room: a feasibility study. *J Pediatr*. 2012;160(3):377-381.e2.
54. Schilleman K, Witlox RS, Lopriore E, et al. Leak and obstruction with mask ventilation during simulated neonatal resuscitation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:F398-F402.

55. Kamlin COF, Schilleman K, Dawson JA, et al. Mask versus nasal tube for stabilization of preterm infants at birth: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2013;132(2):e381-e388. doi:10.1542/peds.2013-0361.
56. Schmolzer GM, Morley CJ, Kamlin CO. Enhanced monitoring during neonatal resuscitation, *Seminars in Perinatology*. 2019;43(8). doi: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.08.006>.
57. O'Donnell CPF, Kamlin COF, Davis PG, Morley CJ. Neonatal resuscitation 1: a model to measure inspired and expired tidal volumes and assess leakage at the face mask. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(5):F388-391.
58. Schilleman K, van der Pot CJM, Hooper SB, Lopriore E, Walther FJ, te Pas AB. Evaluating manual inflations and breathing during mask ventilation in preterm infants at birth. *J Pediatr*. 2013;162(3):457-63.
59. Schmolzer GM, Roehr CC. Use of respiratory function monitors during simulated neonatal resuscitation. *Klin Padiatr*. 2011 Sep;223(5):261-6. doi: 10.1055/s-0031-1275696.
60. Wood FE, Morley CJ, Dawson JA, et al. Assessing the effectiveness of two round neonatal resuscitation masks: study 1. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F235–7.
61. O'Donnell CP, Davis PG, Lau R, et al. Neonatal resuscitation 3: manometer use in a model of face mask ventilation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F397–400.
62. O'Donnell CP, Davis PG, Lau R, et al. Neonatal resuscitation 2: an evaluation of manual ventilation devices and face masks. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F392–6.
63. O'Reilly and Schmolzer,. Monitoring during Neonatal Transport. *Emergency Medicine* 2012, 2:4<http://dx.doi.org/10.4172/2165-7548.S1-001>.
64. C. Chua, G. M. Schmolzer, and P. G. Davis,. Airway manoeuvres to achieve upper airway patency during mask ventilation in newborn infants—an historical perspective, *Resuscitation*, vol. 83, pp. 411–416, 2012.
65. Schmolzer GM, Dawson JA, Kamlin COF, O'Donnell CPF, Morley CJ, Davis PG. Airway obstruction and gas leak during mask ventilation of preterm infants in the delivery room. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(4):F254-257.
66. O'Curraín E, Thio M, Dawson JA, et al. Respiratory monitors to teach newborn facemask ventilation: a randomised trial *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2019;104:F582-F586.
67. Finer NN, Rich W, Wang C, et al. Airway obstruction during mask ventilation of very low birth weight infants during neonatal resuscitation. *Pediatrics* 2009;123:865–9.
68. O'Curraín E, O'Shea JE, McGrory L, et al. Smaller facemasks for positive pressure ventilation in preterm infants: A randomised trial. *Resuscitation*. 2019;134:91-98. doi:10.1016/j.resuscitation.2018.12.005.
69. Cheung D, Mian QN, Cheung P-Y, et al. Mask ventilation with two different face masks in the delivery room for preterm infants: a randomized controlled trial. *J Perinatol*. 2015;35(7):464-468. doi:10.1038/jp.2015.8.

70. J. Kattwinkel, J. M. Perlman, K. Aziz et al.,. "Part 15: neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care," *Circulation*, vol. 122, no. 3, pp. S909–S919, 2010.
71. Crawshaw JR, Kitchen M, Binder-Heschl C, et al. Laryngeal closure impedes non-invasive ventilation at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2017;103(2):F112-F119. doi:10.1136/archdischild-2017-312681.
72. van Vonderen JJ, Hooper SB, Hummler HD, Lopriore E, te Pas AB. Effects of a Sustained Inflation in Preterm Infants at Birth. *J Pediatr*. 2014;165(5):903-8.e1 doi:10.1016/j.jpeds.2014.06.007.
73. te Pas AB, Wong C, Kamlin COF, Dawson JA, Morley CJ, Davis PG. Breathing patterns in preterm and term infants immediately after birth. *Pediatr Res*. 2009;65(3):352-6.
74. Schmölzer GM, Morley CJ, Davis PG. Respiratory function monitoring to reduce mortality and morbidity in newborn infants receiving resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(9):CD008437.
75. Menakaya J, Andersen C, Chirla D, Wolfe R, Watkins A. A randomised comparison of resuscitation with an anaesthetic rebreathing circuit or an infant ventilator in very preterm infants. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 2004;89(6):F494–6.
76. Björklund LJ, Werner O. Should we do lung recruitment maneuvers when giving surfactant? *Pediatr Res* 2001; 50: 6-7.
77. Vilstrup CT, Björklund LJ, Werner O, Larsson A. Lung volumes and pressure-volume relations of the respiratory system in small ventilated neonates with severe respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 1996; 39: 127-33.
78. Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev* 1998; 53: 81–94.
79. Ingimarsson J, Björklund LJ, et al. A lung recruitment maneuver immediately before rescue surfactant therapy does not affect the lung mechanical response in immature lambs with respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:968–72.
80. Björklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, et al. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res* 1997;42(03):348–355.
81. Hillman NH, Moss TJ, Nitsos I, Jobe AH. Moderate tidal volumes and oxygen exposure during initiation of ventilation in preterm fetal sheep. *Pediatr Res*. 2012;72(6):593-9.
82. Hillman NH, Moss TJ, Kallapur SG, et al. Brief, large tidal volume ventilation initiates lung injury and a systemic response in fetal sheep. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(06):575–581.
83. Björklund LJ, Vilstrup CT, Larsson A, Svenningsen NW,, Werner O. Changes in lung volume and static expiratory pressure-volume diagram after surfactant rescue treatment of neonates with established respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1996;154(4 Pt 1):918–23.

84. Dreyfuss D, Saumon G. Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *American Review of Respiratory Disease* 1993;148(5):1194–203.
85. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998;157(1): 294–323.
86. Polglase GR, Hillman NH, Pillow JJ, Cheah FC, Nitsos, I, Moss TJ, et al. Positive end-expiratory pressure and tidal volume during initial ventilation of preterm lambs. *Pediatric Research* 2008;64(5):517–22.
87. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. *Intensive Care Medicine* 2006;32(1):24–33.
88. Wada K, Jobe AH, Ikegami M. Tidal volume effects on surfactant treatment responses with the initiation of ventilation in preterm lambs. *Journal of Applied Physiology* 1997;83(4):1054–61.
89. Hillman NH, Kallapur SG, Pillow JJ, et al. Airway injury from initiating ventilation in preterm sheep, *Pediatric Research*, 2010; vol. 67, no. 1, pp. 60–65.
90. Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *American Review of Respiratory Disease* 1985;132(4):880–4.
91. te Pas AB, Davis PG, Kamlin CO, Dawson J, O'Donnell, CP, Morley CJ. Spontaneous breathing patterns of very preterm infants treated with continuous positive airway pressure at birth. *Pediatric Research* 2008;64(3):281–5.
92. te Pas AB, Kamlin CO, Dawson JA, O'Donnell C, Sokol, J, Stewart M, et al. Ventilation and spontaneous breathing at birth of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatrics* 2009;154(3):369–73.
93. Dawson JA, Kamlin COF, Vento M, Wong C, Cole TJ, Donath SM, et al. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics*. 2010;125(6):e1340-1347.
94. Suzuki K, Hooper SB, Cock ML, et al. Effect of lung hypoplasia on birth-related changes in the pulmonary circulation in sheep. *Pediatr Res*. 2005;57:530–6.
95. Lachmann B, Grossmann G, Nilsson R, et al. Lung mechanics during spontaneous ventilation in premature and fullterm rabbit neonates. *Respir Physiol*. 1979;38:283–302.
96. Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation*. 2015;95:249-63.
97. Polglase GR, Miller SL, Barton SK, Baburamani AA, Wong FY, Aridas JDS, et al. Initiation of resuscitation with high tidal volumes causes cerebral hemodynamic disturbance, brain inflammation and injury in preterm lambs. *PloS One*. 2012;7(6):e39535.
98. Dreyfuss D, Saumon G. Barotrauma is volutrauma, but which volume is the one responsible? *Intensive Care Med*. 1992;18:139–41.

99. Klingenberg C, Wheeler KI, Davis PG, Morley CJ. A practical guide to neonatal volume guarantee ventilation. *J Perinatol*. 2011;31(9):575-85.
100. Milner A, Murthy V, Bhat P, et al. Evaluation of respiratory function monitoring at the resuscitation of prematurely born infants. *Eur J Pediatr* 2015;174:205–8. doi:10.1007/s00431-014-2379-2.
101. Barton SK, Tolcos M, Miller SL, Roehr CC, Schmölzer GM, Davis PG, Moss TJM, LaRosa DA, Hooper SB, and Polglase GR. Unraveling the Links Between the Initiation of Ventilation and Brain Injury in Preterm Infants. *Front. Pediatr*.2015;3:97. doi: 10.3389/fped.2015.00097.
102. van Kaam AH, Rimensberger PC . Lung-protective ventilation strategies in neonatology: what do we know--what do we need to know? *Crit Care Med* 2007; 35: 925–931.
103. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Wyckoff MH, Aziz K, Guinsburg R, et al. Part 7: Neonatal Resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations (Reprint). *Pediatrics*. 2015;136 Suppl 2:S120-166.
104. Kattwinkel J, Stewart C, Walsh B, Gurka M, Paget-Brown A. Responding to compliance changes in a lung model during manual ventilation: perhaps volume, rather than pressure, should be displayed. *Pediatrics*. 2009;123(3):e465-470.
105. Mian QN, Pichler G, Binder C, O'Reilly M, Aziz K, Urlesberger B, et al. Tidal volumes in spontaneously breathing preterm infants supported with continuous positive airway pressure. *J Pediatr*. 2014;165(4):702-706.e1.
106. ILCOR CoSTR · Conversations · Disqus [Internet]. Disqus. [citado 1 de marzo de 2016]. Disponible en: <https://disqus.com/home/forum/ahapico/>
107. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03256578. Monitoring Neonatal Resuscitation Trial (MONITOR).<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03256578?term=%22respiratory+function+monitor%22&draw=2&rank=1>.
108. Dawson JA, Kamlin COF, Vento M, Wong C, Cole TJ, Donath SM, et al. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics*. 2010;125(6):e1340-1347.
109. Sánchez Luna M, Moreno Hernando J, Botet Mussons F, Fernández Lorenzo JR, Herranz Carrillo G, Rite Gracia S, et al. Bronchopulmonary dysplasia: definitions and classifications. *An Pediatr Barc Spain*. 2013;79(4):262.e1-6.
110. Iriando M, Szyld E, Vento M, Burón E, Salguero E, Aguayo J, et al. Adaptación de las recomendaciones internacionales sobre reanimación neonatal 2010: comentarios. *An Pediatr*. 2011;75(3):203.e1-203.e14.
111. Kaufman J, Schmölzer GM, Kamlin COF, Davis PG. Mask ventilation of preterm infants in the delivery room. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(5):F405-410.
112. Dawson JA, Vento M, Finer NN, Rich W, Saugstad OD, Morley CJ, et al. Managing oxygen therapy during delivery room stabilization of preterm infants. *J Pediatr*. 2012;160(1):158-61.

113. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, et al. Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010;122(16 Suppl 2):S516-538.
114. Kribs A, Pillekamp F, Hünseler C, et al. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age ≤ 27 weeks), *Paediatric Anaesthesia*, vol. 17, no. 4, pp. 364–369, 2007.
115. Cohen, J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Second Edition. Hillsdale, NJ: LEA (1988).
116. te Pas AB, Walther FJ. A randomized, controlled trial of delivery-room respiratory management in very preterm infants. *Pediatrics*. 2007;120(2):322-9.
117. Stick S 1996 Measurements during tidal breathing. In: Stocks J, Sly PD, Tepper RS, Morgan WJ (eds) *Infant Respiratory Function Testing*. New York: John Wiley & Sons Inc, 118–119.
118. Keszler M, Abubakar KM. Volume guarantee ventilation. *Clin Perinatol* 2007; 34: 107–116.
119. Lily C. Chow MD Andre Vanderhal MD Jorge Raber RCP Augusto Sola MD. Are tidal volume measurements in neonatal pressure-controlled ventilation accurate? *Pediatr Pulmonol*. 2002; 34:196–202.
120. Zeballos Sarrato G, Sánchez Luna M, Pérez Pérez A, et al. New Strategies of Pulmonary Protection of Preterm Infants in the Delivery Room with the Respiratory Function Monitoring. *Amer J Perinatol*. 2019:1–9. doi:10.1055/s-0038-1676828.
121. Hamrick JL, Hamrick JT, Lee JK, et al. Efficacy of chest compressions directed by end-tidal CO₂ feedback in a pediatric resuscitation model of basic life support. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3:e000450. [PubMed: 24732917].
122. Sanders AB, Atlas M, Ewy GA, et al. Expired PCO₂ as an index of coronary perfusion pressure. *Am J Emerg Med*. 1985; 3:147–149. [PubMed: 3918548].
123. Weil MH, Bisera J, Trevino RP, et al. Cardiac output and end-tidal carbon dioxide. *Crit Care Med*. 1985; 13:907–909. [PubMed: 3931979].
124. Garnett AR, Ornato JP, Gonzalez ER, et al. End-tidal carbon dioxide monitoring during cardiopulmonary resuscitation. *JAMA*. 1987; 257:512–515. [PubMed: 3098993].
125. Falk JL, Rackow EC, Weil MH. End-tidal carbon dioxide concentration during cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med*. 1988; 318:607–611. [PubMed: 3125432].
126. Gazmuri RJ, von Planta M, Weil MH, et al. Arterial PCO₂ as an indicator of systemic perfusion during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 1989; 17:237–240. [PubMed: 2493355].
127. Sanders AB, Kern KB, Otto CW, et al. End-tidal carbon dioxide monitoring during cardiopulmonary resuscitation. A prognostic indicator for survival *JAMA*. 1989; 262:1347–1351. [PubMed: 2761035].

128. Isserles SA, Breen PH. Can changes in end-tidal PCO₂ measure changes in cardiac output? *Anesth Analg*. 1991; 73:808–814. [PubMed: 1952183].
129. Sheak KR, Wiebe DJ, Leary M, et al. Quantitative relationship between end-tidal carbon dioxide and CPR quality during both in-hospital and out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2015; 89:149–154. [PubMed: 25643651].
130. Gudipati CV, Weil MH, Bisera J, et al. Expired carbon dioxide: a noninvasive monitor of cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*. 1988; 77:234–9. [PubMed: 3121209].
131. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *The Journal of pediatrics*. 2018; 197:300-308.
132. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birthweights less than 1500 g. *J Pediatr*. 1978;92 :529– 534.
133. de Vries LS, Eken P, Dubowitz LM. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res*. 1992;49(1):1-6.
134. Baker CJ. Nosocomial septicemia and meningitis in neonates. *Am J Med*. 1981 Mar;70(3):698-701.
135. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing Enterocolitis: Treatment Based on Staging Criteria. *Newborn I*. 1986;33(1):179-201.
136. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(7):1723-9.
137. Strand ML, Simon WM, Wyllie J, Wyckoff MH, Weiner G. Consensus outcome rating for international neonatal resuscitation guidelines. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* Published Online First: 29 March 2019. doi: 10.1136/archdischild-2019-31694.
138. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
139. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097.
140. Palme-Kilander C, Tunell R, Chiwei Y. Pulmonary gas exchange immediately after birth in spontaneously breathing infants. *Arch Dis Child*. 1993;68(1 Spec No):6-10.
141. Kang LJ, Cheung P-Y, Pichler G, O'Reilly M, Aziz K, Schmölzer GM. Monitoring lung aeration during respiratory support in preterm infants at birth. *PLoS One*. 2014;9(7):e102729.
142. Schmölzer GM, Kamlin CO, Dawson JA, Morley CJ, Davis PG. Tidal volume delivery during surfactant administration in the delivery room. *Intensive Care Med*. 2011;37(11):1833-9.

143. Tracy M, Downe L, Holberton J. How safe is intermittent positive pressure ventilation in preterm babies ventilated from delivery to newborn intensive care unit? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* enero de 2004;89(1):F84-87.
144. Wood FE, Morley CJ, Dawson JA, et al. Improved techniques reduce face mask leak during simulated neonatal resuscitation: study 2. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F230–4.
145. Hawkes CP, Oni OA, Dempsey EM, et al. Potential hazard of the Neopuff T-piece resuscitator in the absence of flow limitation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F461–3.
146. Kakkilaya V, Jubran I, Mashruwala V, Ramon E, Simcik VN, Marshall M, Brown LS, Jaleel MA, Kapadia VS. Quality Improvement Project to Decrease Delivery Room Intubations in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2019;143(2). pii: e20180201. doi: 10.1542/peds.2018-0201. Epub 2019 Jan 2.
147. Kelm M, Dold SK, Hartung J, Breckwoldt J, Schmalisch G, Roehr CC. Manual neonatal ventilation training: a respiratory function monitor helps to reduce peak inspiratory pressures and tidal volumes during resuscitation. *J Perinat Med.* 2012;40(5):583-6.
148. Lista G, Colnaghi M, Castoldi F, et al. Impact of targeted volume ventilation on lung inflammatory response in preterm infants with respiratory distress syndrome (RDS), *Pediatric Pulmonology*, vol. 37, no. 6, pp. 510–514, 2004.
149. Atkins WK, McDougall R, Perkins EJ, Pereira-Fantini PM, Tingay DG. A dedicated respiratory function monitor to improve tidal volume delivery during neonatal anesthesia. *Pediatr Anesth.* 2019; 29: 920– 926.
150. Wheeler K, Klingenberg C, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(11):CD003666.
151. O'Donnell CPF, Schmölzer GM. Resuscitation of preterm infants: delivery room interventions and their effect on outcomes. *Clin Perinatol.* 2012;39(4):857-69.
152. Vento M, Aguar M, Leone TA, Finer NN, Gimeno A, Rich W, et al. Using intensive care technology in the delivery room: a new concept for the resuscitation of extremely preterm neonates. *Pediatrics.* 2008;122(5):1113-6.
153. Manning JE. Feasibility of blind aortic catheter placement in the prehospital environment to guide resuscitation in cardiac arrest. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013; 75:S173–7. [PubMed: 23883904].
154. Sutton RM, Friess SH, Bhalala U, et al. Hemodynamic directed CPR improves short-term survival from asphyxia-associated cardiac arrest. *Resuscitation.* 2013; 84:696–701. [PubMed: 23142199].
155. Friess SH, Sutton RM, French B, et al. Hemodynamic directed CPR improves cerebral perfusion pressure and brain tissue oxygenation. *Resuscitation.* 2014; 85:1298–1303. [PubMed: 24945902].

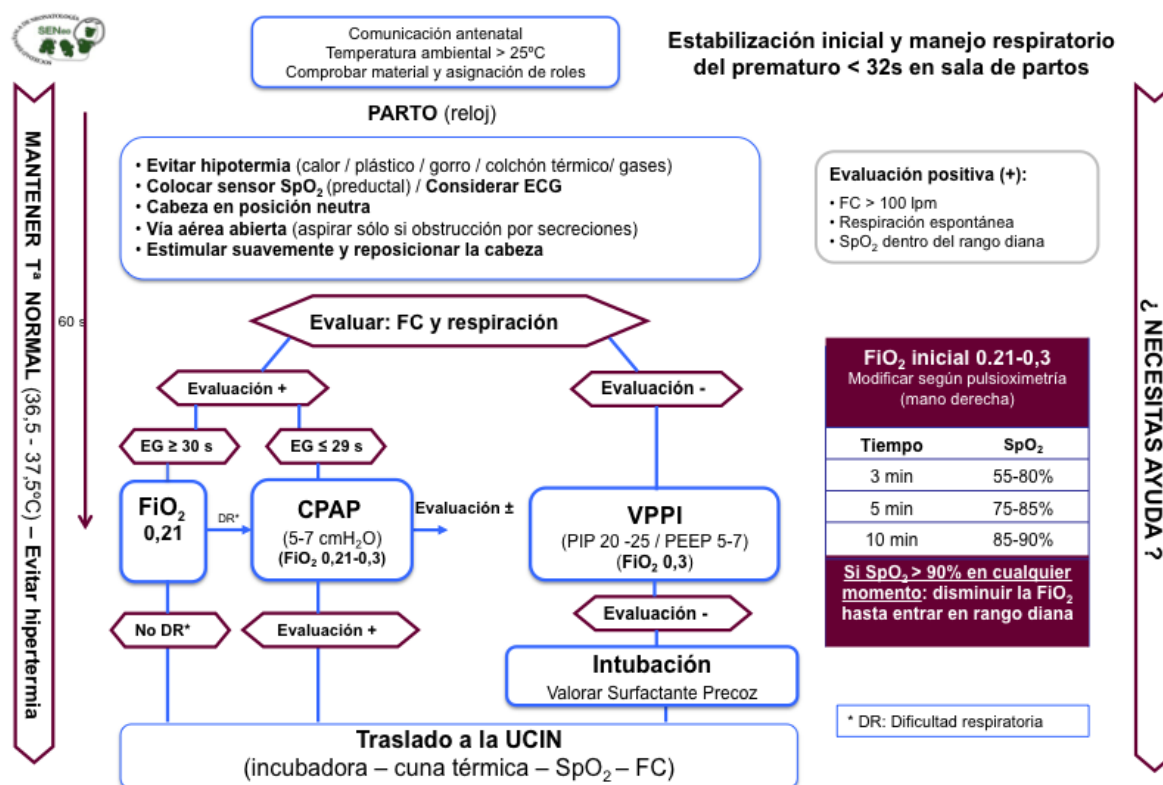
156. Naim MY, Sutton RM, Friess SH, et al. Blood pressure- and coronary perfusion pressure-targeted cardiopulmonary resuscitation improves 24-hour survival from ventricular fibrillation cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2016; 44:e1111–e1117. [PubMed: 27414479].
157. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, et al. Part 7: Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015; 132:S444–64. [PubMed: 26472995].
158. de Caen AR, Maconochie IK, Aickin R, et al. Part 6: Pediatric Basic Life Support and Pediatric Advanced Life Support: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2015; 132:S177–203. [PubMed: 26472853].
159. van Os S, Cheung P-Y, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Schmölzer GM. Exhaled carbon dioxide can be used to guide respiratory support in the delivery room. *Acta Paediatr*. 2014;103(8):796-806. doi:10.1111/apa.12650.
160. Hooper SB, Fouras A, Siew ML, et al. Expired CO₂ levels indicate degree of lung aeration at birth. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e70895. doi:10.1371/journal.pone.0070895.
161. Murthy V, O'Rourke-Potocki A, Dattani N, et al. End tidal carbon dioxide levels during the resuscitation of prematurely born infants. *Early Human Development*. 2012;88(10):783-787. doi:10.1016/j.earlhumdev.2012.05.003.
162. Hawkes GA, Kelleher J, Ryan CA, Dempsey EM. A review of carbon dioxide monitoring in preterm newborns in the delivery room. *Resuscitation*. 2014;85(10):1315-1319. doi:10.1016/j.resuscitation.2014.07.012.
163. Morgan RW, Sutton RM, Berg RA. The Future of Resuscitation: Personalized Physiology-Guided Cardiopulmonary Resuscitation. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(11):1084-1086. doi:10.1097/PCC.0000000000001316.
164. Blank DA, Rich W, Leone TA, Garey D, Finer N. Pedi-cap color change precedes a significant increase in heart rate during neonatal resuscitation. *Resuscitation*. 2014;85(11):1568-1572. doi:10.1016/j.resuscitation.2014.08.027.
165. Harris C, Bhat P, Murthy V, Milner AD, Greenough A. The first breath during resuscitation of prematurely born infants. *Early Hum Dev*. 2016;100:7-10.
166. Murthy V, Creagh N, Peacock JL, Fox G, Campbell M, Milner AD, et al. Inflation times during resuscitation of preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2012;171(5):843-6.
167. Perlman J, Kattwinkel J, Wyllie J, Guinsburg R, Velaphi S, Nalini Singhal for the Neonatal ILCOR Task Force Group. Neonatal resuscitation: in pursuit of evidence gaps in knowledge. *Resuscitation*. 2012;83(5):545-50.
168. Avery ME, Tooley WH and Keller JB. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers, *Pediatrics*, vol. 79, no. 1, pp. 26–30, 1987.
169. Ammari A, Suri M, Milisavljevic V et al. Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants, *Journal of Pediatrics*, vol. 147, no. 3, pp. 341–347, 2005.

170. Kribs A, Vierzig A, Hünseler et al. Early surfactant in spontaneously breathing with nCPAP in ELBW infants—a single centre four year experience, *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, vol. 97, no. 3, pp. 293–298, 2008.
171. Kribs A, Härtel C, Kattner E. et al. Surfactant without intubation in preterm infants with respiratory distress: first multi-center data, *Klin Padiatr*, vol. 222,13–17, 2010.
172. Verder H, Robertson B, Greisen G et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome, *The New England Journal of Medicine*,331(16), pp. 1051–1055, 1994.
173. Rojas-Reyes M, Morley C, and Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants, *The Cochrane Library Issue*, no. 4, Article ID CD000510, 72 pages, 2011.
174. Kugelman A, Reichman B, Chistyakov I, Boyko V, Levitski O, Lerner-Geva L, et al. Postdischarge infant mortality among very low birth weight infants: a population-based study. *Pediatrics*. 2007;120(4):e788-94.
175. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics*. 2006;118(1):108-13.
176. Hirata K, Nishihara M, Kimura T, Shiraishi J, Hirano S, Kitajima H, et al. Longitudinal impairment of lung function in school-age children with extremely low birth weights. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(6):779-786.
177. Sanchez-Solis M, Perez-Fernandez V, Bosch-Gimenez V, Quesada JJ, Garcia-Marcos L. Lung function gain in preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(9):936-42.
178. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

ANEXOS

14 ANEXOS

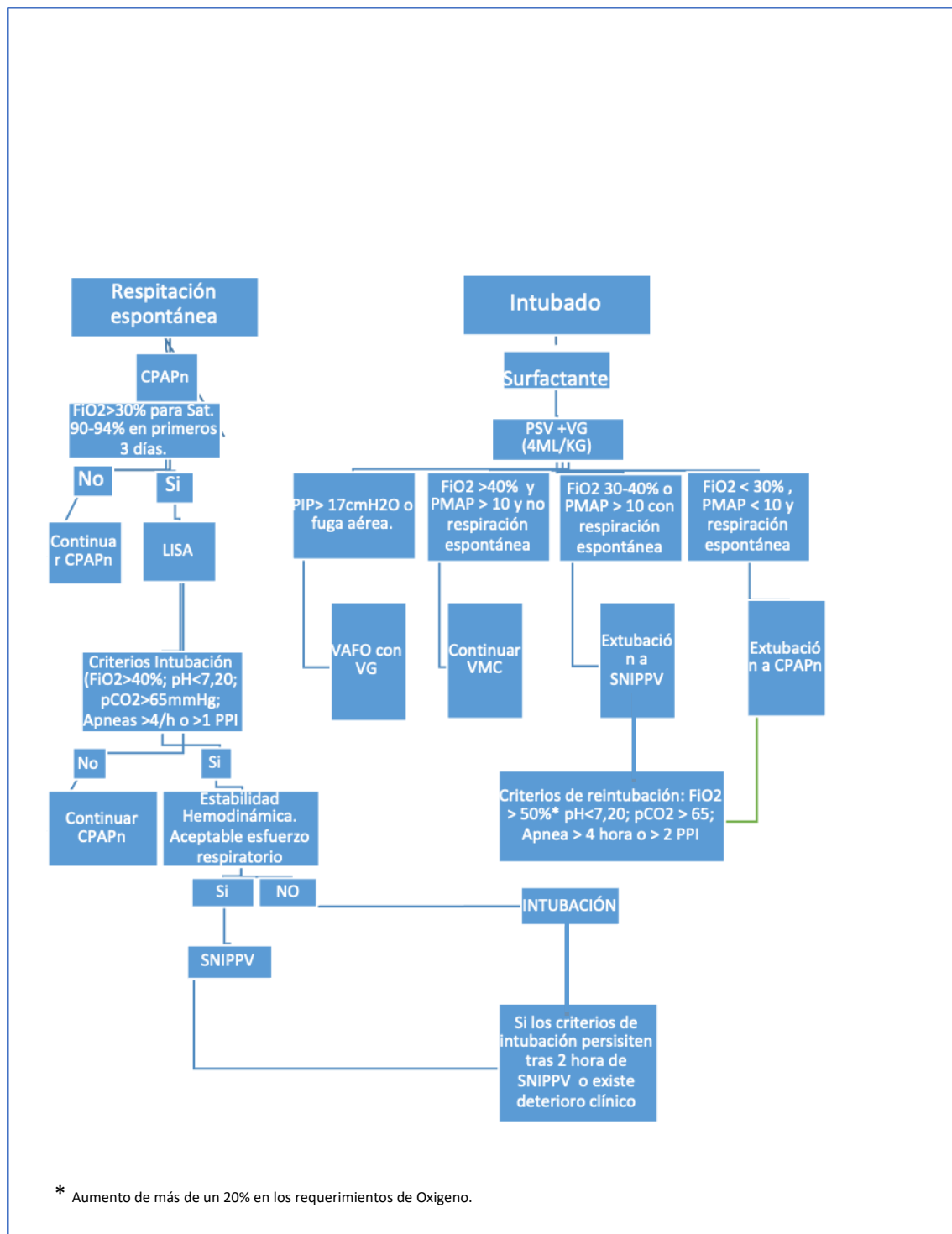
Anexo 1. Manejo respiratorio en paritorio.



Zeballos G, et al. Changes in the international recommendations on neonatal stabilisation and resuscitation (2015). An Pediatr Barc Spain, enero de 2017;86(1):51.e1-51.e9.

Perlman JM, Neonatal Resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation Circulation. 2015;132(16 Suppl 1):S204-41.

Anexo 2. Manejo respiratorio en la unidad.



Anexo 3. Dictamen del Comité Ético de Investigación



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón

Comunidad de Madrid



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. Fernando Díaz Otero, Secretario del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

CERTIFICA

Que se ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

TÍTULO: "Impacto de la medición de la dinámica respiratoria durante las maniobras de reanimación al nacimiento en recién nacidos pretérminos <32 semanas"

Protocolo versión 1.0, 5 de mayo de 2014. **Hoja de información y consentimiento informado para los padres o representantes legales** sin versionar.

Promotor: Investigador

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado por el investigador principal:

Dr. Gonzalo Zeballos Sarrato / Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Y HACE CONSTAR QUE:

1º En la reunión celebrada el día **23 de junio de 2014**, **acta 07/2014** se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 223/2004 y Decreto 39/94 de la Comunidad de Madrid- para que la decisión del citado CEIC sea válida.

3º El CEIC-A1, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ 135/95)

4º La composición actual del CEIC-A1 es la siguiente:

D. MANUEL SÁNCHEZ LUNA (Pediatría -Presidente)
D. FELIPE ATIENZA FERNÁNDEZ (Cardiología - Vicepresidente)
D. FERNANDO DÍAZ OTERO (Neurología - Secretario)
D^a MARÍA LUISA BAEZA OCHOA DE OCÁRIZ (Alergología)
D^a MARÍA ANTONIA BELTRÁN LÓPEZ (Enfermería)
D^a MARÍA DEL CARMEN DE LA CRUZ ARGUEDAS (Unidad de Apoyo a la Investigación)
D. RAFAEL CARRIÓN GALINDO (Oncología Médica)
D. CARLOS MANUEL GONZÁLEZ FERNÁNDEZ (Reumatología)
D. VICENTE DE LAS PEÑAS GIL (Psicología Clínica)
D. EDUARDO FERNÁNDEZ-CRUZ PÉREZ (Inmunología)
D^a LEONOR MARÍA LAREDO VELASCO (Farmacología Clínica)
D. IGNACIO MARÍN JIMÉNEZ (Aparato Digestivo)
D^a CARMEN MATEO RUIZ (Farmacia Atención Primaria)
D^a MARÍA DE LOS ÁNGELES MUÑOZ FERNÁNDEZ (Inmunología)
D. ANDRÉS JESÚS MUÑOZ MARTÍN (Oncología Médica)
D^a ANA MUR MUR (Farmacia Hospitalaria)
D. LUIS PUENTE MAESTU (Neumología)
D^a MARÍA BEGOÑA QUINTANA VILLAMANDOS (Anestesiología y Reanimación)
D. JOSÉ MIGUEL RIVAS BUENO (Licenciado en Derecho)

Lo que firmo en Madrid, a 25 de junio de 2014

Fdo.: Dr. Fernando Díaz Otero

240/14

C/ Dr. Esquerdo 46. Pabellón de Gobierno. Planta baja. 28007 Madrid
ceic.hugum@salud.madrid.org Tel 91 586 7007 - Fax 91 400 8156

Anexo 4. Estrategia de búsqueda bibliográfica

#1 “Respiratory Function Monitor*”

#2 Neonat* OR Newborn* OR Infant* OR Baby OR Babies

#3 Delivery room*

#4 Resuscitation*

#5 Positive Pressure Ventilation

Search Strategy: #1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5)

PUBLICACIONES

New Strategies of Pulmonary Protection of Preterm Infants in the Delivery Room with the Respiratory Function Monitoring

Gonzalo Zeballos Sarrato, MD¹ Manuel Sánchez Luna, MD, PhD¹ Susana Zeballos Sarrato, MD¹
Alba Pérez Pérez, MD¹ Isabel Pescador Chamorro, MD¹ Jose María Bellón Cano²

¹Division of Neonatology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

²Division of Neonatology, Department of Statistics Institute for Health Research, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

Address for correspondence Gonzalo Zeballos Sarrato, MD, Division of Neonatology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Complutense University, C/ O'Donnell 48, 28009 Madrid, Spain (e-mail: gonzesa@hotmail.com).

Am J Perinatol

Abstract

Objective To investigate if the use of a visible respiratory function monitor (RFM) to use lower tidal volumes (Vts) during positive pressure ventilation (PPV) in the delivery room (DR) reduces the need of surfactant administration and invasive mechanical ventilation during the first 72 hours after birth of preterm infants <32 weeks' gestational age (GA).

Study Design Infants <32 weeks' GA ($n = 106$) requiring noninvasive PPV were monitored with a RFM at birth and randomized to visible ($n = 54$) or masked ($n = 52$) display on RFM. Pulmonary data were recorded during the first 10 minutes after birth. Secondary analysis stratified patients by GA (<28, 28–29⁺⁶, or ≥30 weeks).

Results Median expiratory Vts during inflations were greater in the masked group (7 mL/kg) than in the visible group (5.8 mL/kg; $p = 0.001$) same as peak inflation pressure (PIP) administered (21.5 vs. 19.7 cmH₂O; $p < 0.001$). Consequently, minute volumes were greater in the masked group (256 vs. 214 mL/kg/min; $p < 0.001$), with no differences in respiratory rate. These differences were higher in those <30 weeks' GA. There was no difference in the need of surfactant administration or intubation during the first 72 hours of age.

Conclusion Using a RFM in the DR prevents the use of large Vt and PIP during respiratory support inflations, mostly in the more immature newborn infants, but with no other short-term benefits.

Keywords

- tidal volume
- respiratory function monitor
- stabilization
- ventilation
- preterm infant

Approximately 90% of infants born annually worldwide respond well to first stabilization maneuvers as stimulation, warming, and suctioning at delivery. The remaining 10% may need additional interventions involving resuscitation maneuvers. As for premature infants of less than 32 weeks' gestational age (GA), 50% require respiratory stabilization at birth.

Respiratory stabilization of these infants should be optimized to provide pulmonary-protective strategies from the very first breaths in the delivery room (DR) as in the neonatal

intensive care unit (NICU).^{1,2} International guidelines indicate the use of positive pressure ventilation (PPV) in any preterm infant who fails to breathe spontaneously after birth,^{3,4} setting the peak inflation pressure (PIP) assuming that it will provide adequate tidal volumes (Vts).^{5,6} Although in recent years, techniques such as PPV have been optimized as the use of large Vt may cause significant lung damage, but normally, there is no information about the Vt administered, which can be variable. In immature lambs when the Vt was

received
June 5, 2018
accepted after revision
November 16, 2018

Copyright © by Thieme Medical
Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue,
New York, NY 10001, USA.
Tel: +1(212) 584-4662.

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676828>.
ISSN 0735-1631.

Stabilization of Preterm Infants in Delivery Room Zeballos Sarrato et al.

controlled, lungs were not over-distend, little or no damage would occur due to the release of inflammatory mediators and on the subsequent response to surfactant treatment and cerebral hemodynamics.^{7,8}

Although different observational or clinical trials try to determine V_t in spontaneous breathing and during insufflations using a respiratory function monitor (RFM), it is not known the effect of PPV on the lung volume at different GA at birth.^{9–14} The aim of this study was to analyze if the use of a RFM during the initial breaths can improve lung stabilization and prevent the use of large V_t in the DR.

Methods

Objectives

The primary objective was to measure expiratory V_t (V_{te}) of PPV inflations and spontaneous breaths during respiratory stabilization in preterm infants <32 weeks' GA who needed PPV immediately after birth in the DR.

The secondary objective was to compare the need for surfactant administration and invasive mechanical ventilation during the first 72 hours after birth using a visible screen of a RFM or a masked screen.

Patients and Setting

The Gregorio Marañón University Hospital, Madrid, Spain is a tertiary perinatal center with ~5,900 deliveries each year. The Hospital Research and Ethics Committees approved the trial, registered with U.S. ClinicalTrials.gov PRS, ID: NCT02748720. It was conducted between October 2014 and April 2016. V_{te} of infants born between 23 and 31⁺⁶ weeks' GA who needed PPV after delivery because of not effective spontaneous respiratory effort were measured and analyzed.

Exclusion criteria: Infants in whom the recording failed, lack of adequate monitoring (record started late or during less than 10 minutes, lack of any respiratory parameter...), or if they had congenital or chromosomal abnormalities that might adversely affect breathing. We also excluded those infants who were initially supported with continuous positive airway pressure (CPAP) because they may have already

been some physiological changes in the lung of the newborn that can produce variability and loss of homogeneity^{11,15,16} (►Fig. 1). We also excluded those patients who received less than 40 inflations so that the clinician can adjust the parameters and reflect the lung characteristics of the patient.

We analyzed both, PPV inflations and spontaneous breaths, over the first 10 minutes after birth. Parental written consent signed was obtained before birth to record and use data analysis and videos. When this was not possible, immediate verbal consent and retrospective written consent were obtained.

Study Design

Randomized Controlled Trial

Infants, who were <32 weeks' GA with inadequate spontaneous breathing immediately after birth (apnea or heart rate [HR] <100 bpm) needing mask PPV, were enrolled. Clinical assessment of chest rise and HR to guide ventilation to the resuscitators (RFM masked group) versus clinical assessment and the additional use of displayed V_{te} from a RFM (RFM visible group, to maintain a V_{te} of 4–6 mL/kg during respiratory stabilization). Allocation was block randomized and discovered just before the birth of an eligible infant. We randomized twins and triplets as individuals. Respiratory function parameters within the first 10 minutes after birth were analyzed by breath type (inflations or spontaneous breaths during CPAP). Parameters measured included peak inspiratory pressure (PIP), positive end expiratory pressure (PEEP), inspiratory and expiratory V_t , inflation time, respiratory rate (RR), end-tidal CO_2 (ET CO_2), and minute volume ventilation measured.

Sample Size and Power Estimates

The primary outcome was measurement of V_t during PPV. We hypothesized that a " $V_t > 6$ mL/kg would be less frequent in the RFM visible group." A sample size of 82 (41 in each group) was sufficient to detect a clinically important reduction in 30% of patients with a mean $V_t > 6$ mL/kg from 70 to 40%, with 80% power and a two-tailed α error of 0.05.

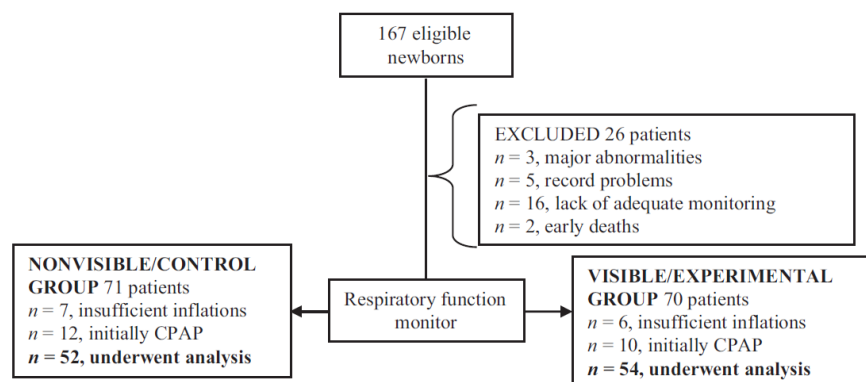


Fig. 1 Study flow chart. Patients excluded and included. CPAP, continuous positive airway pressure.

Ventilation Device and Face Mask

Noninvasive PPV or CPAP were supplied with a size 00 round silicone facemask (Laerdal, Stavanger, Norway) connected to a T-piece device (Neopuff Infant Resuscitator, Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, New Zealand) with continuous flow, peak pressure limited device with a manometer and a PEEP valve.

Respiratory Function Monitoring

A combined capnography and flow sensor from a noninvasively volumetric Respiratory Profile Monitor (NM3, Philips Respironics, Eindhoven, The Netherlands) was placed between the ventilation device and proximal to the facemask to measure, display, and record gas flow, V_t , and airway pressure. Inspiratory and expiratory V_t s passing through the sensor were automatically calculated by integrating the flow signal (principle of operation by nondispersive infrared absorption, dual wavelength radiometric-single beam optics, mainstream sensor). The added dead space of neonatal flow sensor equipment was designed to keep <1 mL. All participating clinicians attending deliveries were trained, knew, and used the device years before the beginning of the study and were accustomed to the interpretation of its signals (to identify mask leak and to adjust the mask position or PIP as necessary).

A mobile camera recorded the resuscitation. A Masimo Rainbow pulse oximeter (Masimo Corporation, Irvine, CA) probe set at maximum sensitivity and 2 seconds averaging was placed around the infant's right hand to measure oxygen saturation (SpO_2) and HR.^{15,16} A decrease $>15\%$ for SpO_2 or >15 bpm for HR was considered to be clinically important.

Resuscitation Procedures

The resuscitation team always composed of two neonatal consultants, a neonatal fellow and a pediatric resident. The neonatal consultant performed the mask ventilation. Resuscitation commenced with 0.3 fraction of inspired O_2 (FiO_2) and infants who required PPV were ventilated with an initial PIP of 20 cmH₂O, a PEEP of 5 cmH₂O, a gas flow of 8 L/min, and an inflation rate of 40 to 60/min. The FiO_2 was increased and adjusted to achieve a SpO_2 in accordance with published nomograms.¹⁷ The clinical team determined whether to provide PPV or CPAP. Resuscitative measures (e.g., ventilation parameters, chest compressions, drugs) were provided at the discretion of the resuscitation team, in accordance with the 2010 International and Spanish guidelines for neonatal resuscitation,^{3,18,19} giving great importance to gentle ventilation and decreasing the PIP immediately according to HR improvement and lung stability (clinical assessment of chest rise) to guide ventilation. In the visible RFM group, the V_t also guided the resuscitation. Intubation criteria in DR were defined as apnea, ineffective breathing, or no increase in HR despite adequate mask ventilation for 60 seconds or chest compressions. Surfactant administration criteria was defined as $FiO_2 >0.3$ with CPAP of at least 6 cmH₂O by less invasive surfactant administration. Intubation and mechanical ventilation in first 72 hours after delivery at NICU criteria were defined as $FiO_2 >0.5$ with CPAP of 6 cmH₂O, acidosis ($pH <7.20$), $pCO_2 >65$ mm Hg in arterial or capillary blood gases, more than four episodes of apnea or two of them requiring mask PPV.

Data Collection and Analysis

All inflations delivered and spontaneous breaths by each infant in the first 10 minutes after birth were manually analyzed and reviewed breath by breath with video recording and RFM by two researchers (G.Z.S. and S.Z.S.). In addition, we reviewed inflation time, mask leak, obstruction, mask repositioned, and resolved any ambiguity relating to inflations or breaths. Breaths were divided into two categories as described by te Pas et al⁹ and Kaufman et al¹⁴: inflations (►Fig. 2A) and spontaneous breaths (►Fig. 2B). We identified breath types by video and analyzed PIP, PEEP, inspiratory and expiratory V_t s, inflation time, RR, and minute ventilation.

Facemask leak was calculated using a previously published formula ($[(\text{inspiratory } V_t - \text{expiratory } V_t)/(\text{inspiratory } V_t) \times 100]$),²⁰ it was defined as significant if $>75\%$. The percentage of this was calculated with the number of inflations with significant leak in the total number of inflations. Airway obstruction was characterized by a similar reduction in both inspired and expired V_t s and was arbitrarily defined as a 75% reduction in inspiratory, expiratory flow, and V_t display compared with the baseline of correct inflation prior to the obstructed insufflation.^{4,14} Decrease in air pressure delivery and video review confirms these adverse events. V_t was corrected for body temperature, pressure, and water vapor saturation using a standardized equation.²¹ Incorrect V_t measurement secondary to leakage or obstruction was removed from the analysis.

Statistics

Results are presented as mean (\pm standard deviation) for normally distributed continuous variables and median (interquartile range) when the distribution was skewed. Analysis was by intention to treat. For all respiratory parameters, the mean value for each infant was calculated, and then, the overall mean or median of those means was calculated. Normal distributions were study by Kolmogorov-Smirnov's test. V_t during inflations (►Fig. 2A) and spontaneous breaths (►Fig. 2B), clinical characteristics, and outcome variables were compared using the Student's t test and analysis of variance for parametric comparisons and the Mann-Whitney's U test and Kruskal-Wallis' test for nonparametric comparisons for continuous variables and the chi-square test for categorical variables. Binary logistic regression analysis was performed for visible RFM with the presence of $V_{te} >6$ mL/kg, PIP >20 cmH₂O and $ETCO_2 <35$ mm Hg.

Statistical analyses were performed with IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) and p -values are two sided and <0.05 was considered statistically significant. We reanalyzed data stratifying by GA ($\leq 27^+6$, 28^+0 – 29^+6 , and ≥ 30 weeks).

Results

Between October 2014 and April 2016, 167 eligible infants were born. It was not possible to collect data from 34 patients and 5 patients were excluded. Out of 64, 12 infants enrolled in the masked group and 10 out of 64 in the visible group were not included in the final analysis because

Stabilization of Preterm Infants in Delivery Room Zeballos Sarrato et al.

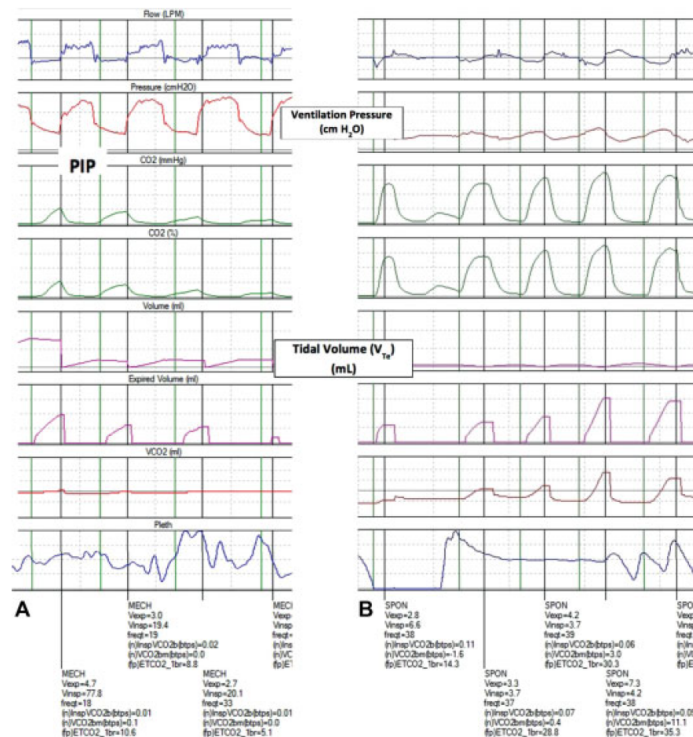


Fig. 2 Positive pressure ventilation (PPV) and spontaneous breaths during the stabilization with continuous positive airway pressure (CPAP) of preterm infants in a 25⁺5-week gestation preterm infant with a birth weight of 750 g in the delivery room. (A) Manual inflations during PPV. Airway pressure rises concurrently with inspiratory gas flow curve. During expiration, gas flow and airway pressure waveforms return to baseline. (B) Spontaneous breaths during CPAP. The spontaneous breath was characterized by an inspiratory and expiratory flow while on mask CPAP. PIP, peak inflation pressure.

respiratory support was started with CPAP. One hundred and six infants, 52 in RFM masked group and 54 in RFM visible group, had respiratory function data available for analysis (►Fig. 1).

A total of 23,693 breaths were analyzed. Other 542 were unable to be interpreted and excluded. Infants enrolled in the study were similar in demographics characteristics (►Table 1). Substantial mask leak was observed during all breath types with predominance during insufflations and in the RFM masked group (28.2 vs. 9.3%; $p < 0.001$; ►Table 2).

Primary Outcome

Tidal Volume Delivery

V_{te} during spontaneous breaths with CPAP was significantly lower compared with PPV inflations (►Tables 2 and 3, ►Fig. 3). Pairwise comparisons showed that during inflations, V_{te} was higher in the RFM masked group, 7 mL/kg (5.7–9.2), compared with the visible group, 5.8 (4.7–6.8) mL/kg ($p < 0.001$). After stratification by weeks' GA at birth, this difference was greater in the more immature infants ($<29^{+6}$ weeks' GA), and there was no statistical difference in ≥ 30 weeks' GA (►Table 3).

There were more patients with a median V_{te} exceeding 8 mL/kg in the masked group (36.5 vs. 14.8%; $p < 0.001$). Most of these patients belonged to the more vulnerable group of preterm infants ($\leq 29^{+6}$ weeks' GA).

Compared with the visible RFM group, in the nonvisible RFM group, there were higher risk of V_{te} >6 mL/kg, (3.91, 95% confidence interval [CI], 1.6–9.6), higher risk of PIP >20 cmH₂O (4.2, 95% CI, 1.9–9.7), and lower ETCO₂ <35 mm Hg (5.972, 95% CI, 2.4–14.6), calculated with the GA adjusted odds ratio.

Respiratory Parameters

The delivered airway pressures during inflations in both groups are presented in ►Tables 2 and 3. In the RFM visible group, the delivered PIP for inflations was 19.7 (± 2.1) cmH₂O in the visible and 21.5 (± 2.4) cmH₂O in the masked group ($p < 0.001$). Time that the PIP was modified to lower support was clearly greater in the visible group ($p < .001$).

Minute Volume and Ventilation

Minute volume during PPV was greater in the masked group, especially in infants <30 weeks' GA, due to an increased V_{te} (►Tables 2 and 3).

Table 1 Infant demographics data

	RFM visible n = 54	RFM masked n = 52	p-Value
Birth weight (g) ^a	1,133 ± 514	1,078 ± 419	0.76
Gestational age (wk) ^a	28.2 ± 2.7	28.4 ± 2.9	0.74
Male gender	32 (59.3%)	28 (53.8%)	0.57
Apgar score at 1 min ^b	6 (4–8)	6 (5–7)	0.60
Apgar score at 5 min ^b	8 (6–9)	8 (7–8)	0.42
Oxygen saturation (%) at 2 min ^a	63 ± 15	61 ± 13	0.54
Oxygen saturation (%) at 5 min ^a	76 ± 14	78 ± 13	0.76
Cesarean section	31 (57.4%)	32 (61.5%)	0.66
Antenatal steroids	50 (92.6%)	50 (96.2%)	0.43
Chorioamnionitis	14 (25.9%)	15 (28.8%)	0.73
Maximum O ₂ administered ^a	52 ± 27	49 ± 23	0.97

Abbreviation: RFM, respiratory function monitor.

Note: Values are presented in numbers (percentage).

^aMean ± standard deviation.^bMedian (interquartile).**Secondary Outcome**

The percentage of infants receiving surfactant was 66.7% in the RFM visible group and 55.8% in the masked group ($p = 0.25$). Invasive ventilation in the first 72 hours after birth occurs in 44% of the RFM visible group and in 36% of the RFM masked group ($p = 0.41$). Intubation in the DR was needed in 37% of the RFM visible group and in 25% of the RFM masked group ($p = 0.18$) (→ **Table 4**).

There were no significant differences between both groups in mortality or other secondary long-term outcomes (→ **Table 4**).

The infants enrolled in the study were similar in terms of HR, SpO₂, and FiO₂ at 2, 5, and 10 minutes of life, maximum FiO₂ administered during first 10 minutes of life, type of resuscitation, and APGAR score.

Discussion

With the RFM visible, lower Vt was used with a lower risk of hyperventilation, mostly, especially in the more immature newborns. A lung-protective strategy has to be used at the first breath to prevent lung trauma and to help in the establishment of the functional residual capacity (FRC). The use of inappropriate pressures and lung volumes shortly after birth can damage the immature lung. In addition, cerebral inflammation and brain injury can be initiated in preterm neonates in the DR.^{22,23}

Table 2 Respiratory parameters

	Mask inflations		p-Value	Spontaneous breaths After PPV		p-Value
	RFM visible n = 54	Masked n = 52		RFM visible n = 54	Masked n = 52	
Number of breaths analyzed	3,329	3,934		7,738	8,692	
Mask leak (n, %) ^b	310 (9.3)	1,110 (28.2)	<0.001	513 (6.6)	1,228 (14.1)	<0.001
Vte (mL/kg) ^a	5.8 (4.7–6.8)	7 (5.7–9.2)	0.001	4.8 (3.9–5.6)	4.9 (4.2–6)	0.1
Patients Vte >8 (n, %) ^b	8 (14.8)	19 (36.5)	<0.001			
Inflation time (s)	0.38 ± 0.1	0.37 ± 0.1	0.61			
PIP (cmH ₂ O)	19.7 ± 2.1	21.53 ± 2.4	<0.001			
MPAV (cmH ₂ O)	10.2 ± 2.6	11.5 ± 2.3	0.001			
PEEP (cmH ₂ O)	5.3 ± 1.1	5.4 ± 1.2	0.75			
Times of PIP adjustment ^b						
0	42 (80.8)	8 (14.8)	<0.001			
1	5 (9.6)	14 (25.9)				
≥2	5 (9.6)	32 (59.3)				
Minute ventilation (mL/kg/min) ^a	214 (160–253)	256 (203–333)	<0.001			
RR (/min)	35 ± 5	37 ± 7	0.18			
ETCO ₂ (mm Hg) ^a	36 (32–38)	28 (25–33)	<0.001			

Abbreviations: ETCO₂, end-tidal CO₂; MPAV, median pressure airway via; PEEP, positive end expiratory pressure; PIP, peak inflation pressure; PPV, positive pressure ventilation; RFM, respiratory function monitor; RR, respiratory rate; Vte, expiratory tidal volume.Note: Values are presented in mean (±SD) unless indicated as ^amedian (IQR) and ^bpercentage. Mask leak, no. of breaths with leak/no. of total breaths × 100). Patients Vte >8, patients with Vte higher than 8 mL/kg.

Stabilization of Preterm Infants in Delivery Room Zeballos Sarrato et al.

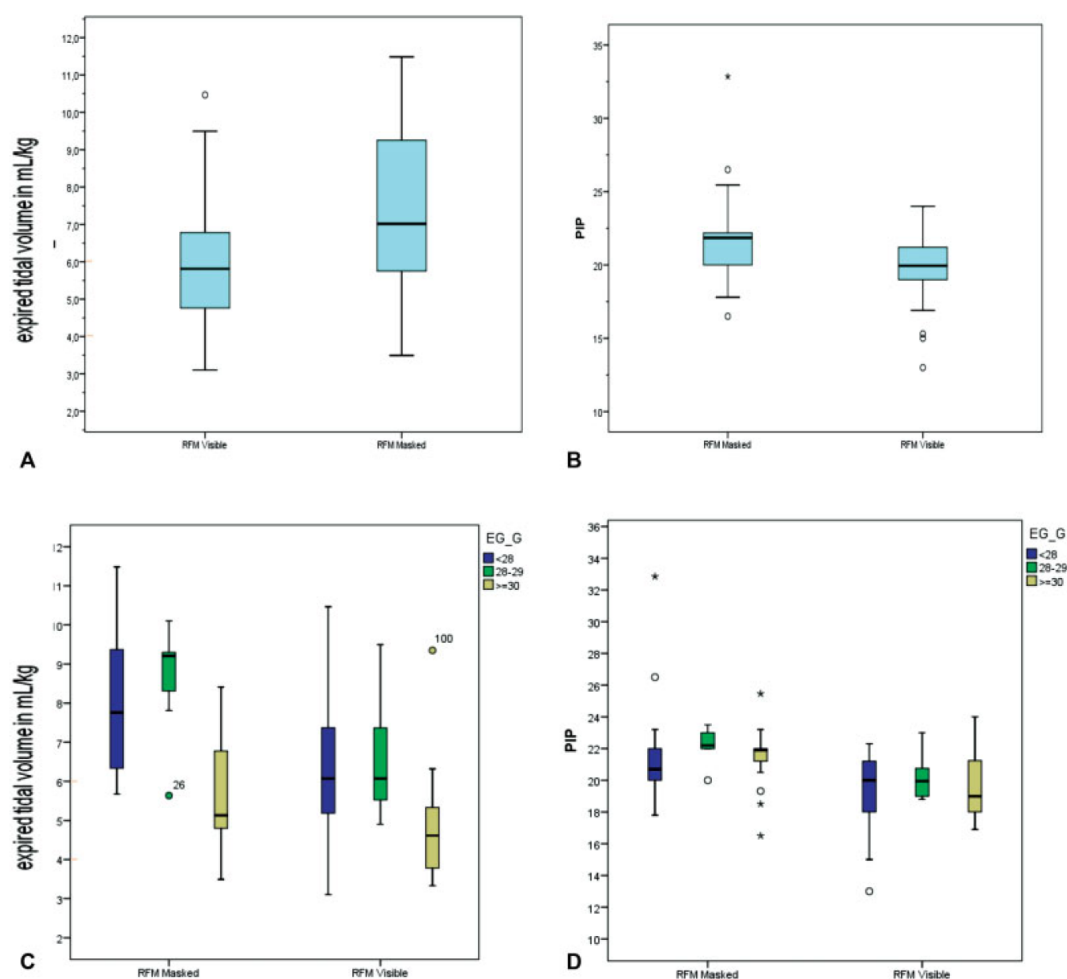


Fig. 3 (A) Vte in mL/kg (y-axis) and (B) PIP cmH₂O (y-axis), for both groups (x-axis). (C) Vte in mL/kg (y-axis) stratified by weeks' gestation and (D) PIP cmH₂O (y-axis) stratified by weeks' gestation, for both groups (x-axis). Boxplots show median (solid bar), IQR (margins of the box), and 95% CI. PIP, peak inflation pressure; Vte, expiratory tidal volume.

During the ILCOR review (NRP 806³) and its Disqus Conversations²⁴ by Morley, Tingay, and the review team (Helen Liley & Vishal Kapadia), there were controversies in monitoring the Vt administered during resuscitation of premature infants.^{1,25,26} This report adds an important help define this gap. Leone et al reviewed the different improvements to establish an appropriate FRC or pulmonary volume,²⁷ as well as the RFM information for a consistent performance by the resuscitator.^{5,24,28} Previous studies have reported spontaneous breathing patterns in preterm infants without support⁹ and on CPAP,¹⁶ others describe Vt and respiratory function in the DR when both PPV and mask CPAP support are provided to stabilize spontaneously breathing at birth.^{10,14,16,29,30} We expanded the analysis to look more closely the first 10 minutes after birth.

Our observations highlight the wide range of Vt delivered and large facemask leaks with both PPV inflations and

spontaneous breaths CPAP assisted. We believe that these results are representative of what happens in DR.^{28,31}

Significantly higher delivered Vt during inflations is consistent with other studies suggesting that infants who breath spontaneously from the beginning often achieve lower Vts with less breath-to-breath variability.^{5,10,30} For this reason, we did not include infants who needed PPV after spontaneous breathing with CPAP support.^{15,16}

As in the Schmölzer et al's study,¹⁰ we did not find a significant difference between groups in the need for surfactant administration and intubation during first 72 hours after birth, although, as we described, the respiratory parameters for pulmonary stabilization were gentler in the group that had the help of the RFM, which changed the PIP more often.

We found a statistical difference during mask PPV with higher pressure, Vt, and minute ventilation with no differences

Table 3 Respiratory parameters

	≥30 weeks' GA			28–29 weeks' GA			≤27 weeks' GA		
Mask inflations	RFM visible n = 16	Masked n = 18	p-Value	RFM visible n = 12	Masked n = 9	p-Value	RFM visible n = 26	Masked n = 25	p-Value
Vte (mL/kg) ^a	4.6 (3.7–5.5)	5.1 (4.8–6.8)	0.11	6.1 (5.3–7.8)	9.2 (8–9.3)	0.013	6.1 (5.2–7.4)	7.8 (6.3–9.4)	<0.005
Vte >8 (n, %) ^b	1 (6)	1 (5.5)	0.64	3 (25)	7 (78)	<0.001	4 (15)	11 (44)	<0.001
PIP (cmH ₂ O)	19.7 (±2.2)	21.5 (±1.9)	0.015	20.1 (±1.3)	22.2 (±1)	<0.001	19.5 (±2.4)	21.3 (±3.1)	0.02
MPAV (cmH ₂ O)	9.9 (±2.2)	11.3 (±2.3)	0.08	9.7 (±1.6)	11.3 (±1.5)	0.03	10.6 (±3.2)	11.7 (±2.7)	0.19
PEEP (cmH ₂ O)	5.3 (±1.4)	5.4 (±1.3)	0.83	4.9 (±0.6)	5.1 (±0.9)	0.55	5.5 (±1)	5.4 (±1.2)	0.74
Min ventilation (mL/kg/min) ^a	165 (119–239)	196 (177–269)	0.067	221 (164–268)	265 (243–327)	0.03	224 (171–257)	342 (215–390)	0.001
RR (/min)	36 (±5)	37 (±7)	0.36	34 (±6)	35 (±9)	0.76	35 (±5)	37 (±7)	0.31
ETCO ₂ (mm Hg) ^a	32 (30–34)	29 (26–33)	0.129	38 (36–50)	28 (23–38)	<0.007	37 (35–38)	27 (23–32)	<0.001
Spontaneous breaths after PPV									
Vte (mL/kg) ^a	4.2 (3.7–5.3)	4.6 (4.1–5.7)	0.25	5.4 (4.9–6.2)	4.2 (4.1–9)	0.56	4.9 (3.9–5.5)	5.2 (4.2–6)	0.24

Abbreviations: ETCO₂, end-tidal CO₂; GA, gestational age; PEEP, positive end expiratory pressure; PIP, peak inflation pressure; PPV, positive pressure ventilation; RFM, respiratory function monitor; RR, respiratory rate; Vte, expiratory tidal volume.

Note: Values are presented in mean (±SD) unless indicated as ^amedian (IQR) and ^bpercentage. Vte >8, patients with Vte higher than 8 mL/kg.

Table 4 Delivery room, NICU interventions, and long-term outcomes (excluding the early exitus)

	RFM visible n = 54	RFM masked n = 52	p-Value
Time PPV started after birth, s, median (IQR)	21 (17–37)	18 (12–51)	0.15
Duration of PPV, s, median (IQR)	99 (63–131)	80 (45–146)	0.44
CPAP at NICU admission, n (%)	34 (63)	40 (76.9)	0.12
Endotracheal intubation in DR, n (%)	20 (37)	13 (25.9)	0.18
Endotracheal intubation <72 h, n (%)	24 (44.4)	19 (36.5)	0.41
Surfactant administration, n (%)	36 (66.7)	29 (55.8)	0.25
Time of surfactant administration, h, median (IQR)	1 (0.5–2.5)	2 (1–12)	<0.05
Doses of surfactant, median (IQR)	1 (0–2)	1 (0–1.75)	0.75
Days of stay in NICU, median (IQR)	16 (2–32)	11 (4–23)	0.939
Days of hospital stay, median (IQR)	51 (27–78)	51 (22–76)	0.957
BPD, n (%)	15 (31.3)	19 (40.4)	0.351
IVH, n (%)	5 (10.9)	9 (19.1)	0.247
PVL, n (%)	5 (10.9)	8 (17)	0.392
ROP, n (%)	3 (6.5)	5 (11.4)	0.42
NEC, n (%)	12 (24.0)	7 (15.6)	0.304
PDA, n (%)	21 (42.9)	19 (38.8)	0.681
Pneumothorax, n (%)	4 (8.5)	8 (16.7)	0.232
Pulmonary emphysema, n (%)	3 (6.4)	6 (12.8)	0.293
Surgically operated PDA, n (%)	10 (18.9)	7 (15.2)	0.631
Sepsis, n (%)	33 (62.3)	24 (47.1)	0.119
Death before discharge from hospital, n (%)	11 (20.4)	9 (17.3)	0.687

Abbreviations: BPD, bronchopulmonary dysplasia; CPAP, continuous positive airway pressure; DR, delivery room; IVH, intraventricular hemorrhage; IQR, interquartile range; NICU, neonatal intensive care unit; NEC, necrotizing enterocolitis; PDA, persistent ductus arteriosus; PPV, positive pressure ventilation; PVL, periventricular leukomalacia; RFM, respiratory function monitor; ROP, retinopathy of prematurity.

Note: ROP with stage III and “plus disease”, necrotizing enterocolitis with Bell stages IIA and IIB, persistent ductus arteriosus in need of treatment with ibuprofen.

Stabilization of Preterm Infants in Delivery Room Zeballos Sarrato et al.

in RR and consequent hyperventilation during stabilization in nonvisible RFM.

To our knowledge, respiratory function in the DR according to weeks' GA has not previously been reported. An important contribution is the detailed description of the Vt by GA stratification after analyzing breath-by-breath with RFM and video assistance. Vte difference was significantly greater in the more immature infants, and there was no statistical difference in those ≥ 30 weeks' GA (►Table 3). This may contribute to greater lung damage with subsequent unfavorable outcome. Inflations with a Vte exceeding 8 mL/kg have the potential to damage the vulnerable preterm lung, compromising the effect of subsequent surfactant rescue treatment, with inadvertent hypocarbia and brain injury.^{25,26,32,33}

Kattwinkel et al¹¹ and Schmölzer et al¹⁰ showed that if Vt is displayed, resuscitators respond faster to compliance changes and RFM can guide PPV. We have demonstrated that the use of flow pressure and Vt wave display to guide PPV in the DR individualizes and makes assistance more accurate and adjustments in airway pressure to deliver safe and effective Vt minimizing lung damage and hyperventilation. Using intensive care technology in the DR for the resuscitation of extremely preterm neonates for addressing care may be necessary to achieve further improvements in outcome.³⁴ Devices for administration of PPV should display Vt besides pressure. Measuring Vte and adjusting it with PIP during PPV (such as treatment of newborns after surfactant administration) may be helpful in lung stabilization in the first minute after birth, especially in very preterm infants. To achieve this, it is necessary for the resuscitators to be instructed in the reading and interpretation of the gas flow waves and Vte to identify mask leak, correct mask position, and quickly adjust PIP to deliver an adequate Vte. However, the optimal initial inflation pressure during PPV in preterm infants is unknown.^{31,35} Recent resuscitation guidelines suggest an initial PIP in premature infants of 20 cmH₂O, to prevent hypocarbia and potential volutrauma.³ The initial PIP, used in the current study, of 20 cmH₂O could not contribute to suitable Vt delivery. Probably, we need to adapt and deliver a less aggressive assistance in <30 weeks' GA even with lower PIP.

Limitations

Obtaining consent and video recordings in the DR is difficult due to timing and equipment needs. The number of breaths analyzed was big and the task of analysis was complicated. We were able to describe inflations and to resolve any ambiguity or doubt using video recordings and the waveforms analyzed. All the data of the infants were registered and analyzed with both processes.

Conclusion

In conclusion, initiation of intermittent PPV in the DR is one of the least controlled interventions in more immature infants. The potential of RFM is not only limited to detect and manage problems associated with mask ventilation in the DR, such as facemask leaks and obstruction, but even more importantly, measuring the unknown and highly variable Vt that an infant

receives when operators rely on clinical signs to guide support. This is particularly important in the more preterm infants due to immaturity where highest and underestimates Vts are delivered even in infant's own respiratory efforts. To improve and care for the initial respiratory assistance, we need to adapt individually the pressure to each patient condition. In infants <30 weeks' GA could be necessary to start the stabilization with a PIP lower than 20 cmH₂O to achieve a target Vt <6 mL/kg.

We believe that this report complements the already published randomized trials and provides insight to guide the target Vt to be administered according to different GAs in preterm infants if there is a display showing, improving respiratory outcomes in more preterm newborns.

Ethical Approval

The Gregorio Marañón University Hospital Research and Ethics Committees provided Ethics approval.

Conflict of Interest

None declared.

References

- 1 Wiswell TE. Resuscitation in the delivery room: lung protection from the first breath. *Respir Care* 2011;56(09):1360–1367
- 2 O'Donnell CPF, Schmölzer GM. Resuscitation of preterm infants: delivery room interventions and their effect on outcomes. *Clin Perinatol* 2012;39(04):857–869
- 3 Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al; Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. Part 7: Neonatal Resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations (Reprint). *Pediatrics* 2015;136(Suppl 2):S120–S166
- 4 Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation* 2015;95:249–263
- 5 Schmölzer GM, Kamlin OC, O'Donnell CP, Dawson JA, Morley CJ, Davis PG. Assessment of tidal volume and gas leak during mask ventilation of preterm infants in the delivery room. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95(06):F393–F397
- 6 Poulton DA, Schmölzer GM, Morley CJ, Davis PG. Assessment of chest rise during mask ventilation of preterm infants in the delivery room. *Resuscitation* 2011;82(02):175–179
- 7 Björklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, et al. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res* 1997;42(03):348–355
- 8 Hillman NH, Moss TJ, Kallapur SG, et al. Brief, large tidal volume ventilation initiates lung injury and a systemic response in fetal sheep. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(06):575–581
- 9 te Pas AB, Wong C, Kamlin CO, Dawson JA, Morley CJ, Davis PG. Breathing patterns in preterm and term infants immediately after birth. *Pediatr Res* 2009;65(03):352–356
- 10 Schmölzer GM, Morley CJ, Wong C, et al. Respiratory function monitor guidance of mask ventilation in the delivery room: a feasibility study. *J Pediatr* 2012;160(03):377–381
- 11 Kattwinkel J, Stewart C, Walsh B, Gurka M, Paget-Brown A. Responding to compliance changes in a lung model during manual ventilation: perhaps volume, rather than pressure, should be displayed. *Pediatrics* 2009;123(03):e465–e470
- 12 Schmölzer GM, Kamlin OC, Dawson JA, te Pas AB, Morley CJ, Davis PG. Respiratory monitoring of neonatal resuscitation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95(04):F295–F303

- 13 Schmölzer GM, Dawson JA, Kamlin CO, O'Donnell CPF, Morley CJ, Davis PG. Airway obstruction and gas leak during mask ventilation of preterm infants in the delivery room. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96(04):F254–F257
- 14 Kaufman J, Schmölzer GM, Kamlin CO, Davis PG. Mask ventilation of preterm infants in the delivery room. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98(05):F405–F410
- 15 Mian QN, Pichler G, Binder C, et al. Tidal volumes in spontaneously breathing preterm infants supported with continuous positive airway pressure. *J Pediatr* 2014;165(04):702–706
- 16 Mian Q, Cheung P-Y, O'Reilly M, et al. Spontaneously breathing preterm infants change in tidal volume to improve lung aeration immediately after birth. *J Pediatr* 2015;167(02):274–278
- 17 Dawson JA, Kamlin CO, Vento M, et al. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics* 2010;125(06):e1340–e1347
- 18 Iriando M, Szyld E, Vento M, et al. Adaptación de las recomendaciones internacionales sobre reanimación neonatal 2010: comentarios. *Pediatrics (Napoli)* 2011;75(03):203.e1–203.e14
- 19 Zeballos Sarrato G, Salguero García E, Aguayo Maldonado J, Gómez Robles C, Thió Lluch M, Iriando Sanz M; Grupo de Reanimación Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología (GRN-SENeo). [Changes in the international recommendations on neonatal stabilisation and resuscitation (2015)]. *An Pediatr (Barc)* 2017; 86(01):51.e1–51.e9
- 20 O'Donnell CPF, Kamlin CO, Davis PG, Morley CJ. Neonatal resuscitation 1: a model to measure inspired and expired tidal volumes and assess leakage at the face mask. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90(05):F388–F391
- 21 Turner MJ, MacLeod IM, Rothberg AD. Effects of temperature and composition on the viscosity of respiratory gases. *J Appl Physiol* (1985) 1989;67(01):472–477
- 22 Barton SK, Tolcos M, Miller SL, et al. Ventilation-induced brain injury in preterm neonates: a review of potential therapies. *Neonatology* 2016;110(02):155–162
- 23 Barton SK, Tolcos M, Miller SL, et al. Unraveling the links between the initiation of ventilation and brain injury in preterm infants. *Front Pediatr* 2015;3:97
- 24 ILCOR CoSTR Web site. Conversations - Disqus. Disqus. Available at: <https://disqus.com/home/forum/ahapico/>. Accessed February 1, 2016
- 25 Schmölzer GM, Te Pas AB, Davis PG, Morley CJ. Reducing lung injury during neonatal resuscitation of preterm infants. *J Pediatr* 2008;153(06):741–745
- 26 Björklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, Larsson A, Robertson B, Werner O. Lung recruitment at birth does not improve lung function in immature lambs receiving surfactant. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45(08):986–993
- 27 Leone TA, Finer NN, Rich W. Delivery room respiratory management of the term and preterm infant. *Clin Perinatol* 2012;39(03): 431–440
- 28 Murthy V, D'Costa W, Shah R, et al. Prematurely born infants' response to resuscitation via an endotracheal tube or a face mask. *Early Hum Dev* 2015;91(03):235–238
- 29 van Vonderen JJ, van Zanten HA, Schilleman K, et al. Cardiorespiratory monitoring during neonatal resuscitation for direct feedback and audit. *Front Pediatr* 2016;4:38
- 30 Kang LJ, Cheung P-Y, Pichler G, O'Reilly M, Aziz K, Schmölzer GM. Monitoring lung aeration during respiratory support in preterm infants at birth. *PLoS One* 2014;9(07):e102729
- 31 Harris C, Bhat P, Murthy V, Milner AD, Greenough A. The first breath during resuscitation of prematurely born infants. *Early Hum Dev* 2016;100:7–10
- 32 Tracy M, Downe L, Holberton J. How safe is intermittent positive pressure ventilation in preterm babies ventilated from delivery to newborn intensive care unit? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89(01):F84–F87
- 33 Polglase GR, Miller SL, Barton SK, et al. Initiation of resuscitation with high tidal volumes causes cerebral hemodynamic disturbance, brain inflammation and injury in preterm lambs. *PLoS One* 2012;7(06):e39535
- 34 Vento M, Aguar M, Leone TA, et al. Using intensive care technology in the delivery room: a new concept for the resuscitation of extremely preterm neonates. *Pediatrics* 2008;122(05):1113–1116
- 35 Murthy V, Creagh N, Peacock JL, et al. Inflation times during resuscitation of preterm infants. *Eur J Pediatr* 2012;171(05): 843–846

An Pediatr (Barc). 2017;86(1):51.e1-51.e9

analesdepediatria

www.analesdepediatria.org



ARTÍCULO ESPECIAL

Adaptación de las recomendaciones internacionales en estabilización y reanimación neonatal 2015



Gonzalo Zeballos Sarrato^{a,*}, Enrique Salguero García^b, Josefa Aguayo Maldonado^c, Celia Gómez Robles^b, Marta Thió Lluch^d, Martín Iriondo Sanz^e y Grupo de Reanimación Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología (GRN-SENeo)[◇]

^a Servicio de Neonatología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Servicio de Neonatología, Hospital Materno Infantil Carlos Haya, Málaga, España

^c Sección de Neonatología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^d Newborn Research Centre & Neonatal Services, The Royal Women's Hospital, Melbourne, Australia

^e Servicio de Neonatología Sant Joan de Déu; BCNatal; Hospital Sant Joan de Déu-Hospital Clínic; Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 27 de julio de 2016; aceptado el 4 de agosto de 2016

Disponible en Internet el 13 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Reanimación;
Estabilización;
Soporte a la
transición;
Recién nacido;
International Liaison
Committee on
Resuscitation;
European
Resuscitation
Council;
Recomendaciones
internacionales;
2015

Resumen Las recomendaciones internacionales del International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR), mediante una revisión exhaustiva de la evidencia disponible en el desarrollo de las medidas de soporte a la transición y de reanimación del recién nacido tras su nacimiento, aportan una guía universal a partir de la cual cada grupo o comité local puede adaptarla a su realidad e idiosincrasia, y elaborar sus propias guías o recomendaciones.

El objetivo de esta revisión es analizar los principales cambios, abordar las controversias generadas desde 2010, contrastarlas con las de otras organizaciones nacionales e internacionales como son la European Resuscitation Council (ERC), American Heart Association (AHA) o la Australian-New Zealand Committee on Resuscitation (ANZCOR). De esta forma, el Grupo de Reanimación Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología (GRN-SENeo) consensúa respuestas claras sobre muchas de las preguntas que ofrecen diferentes opciones de actuación, y genera las próximas recomendaciones de nuestro país para el soporte a la transición o la reanimación del recién nacido tras su nacimiento, con seguridad y eficacia.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: gonzalesa@hotmail.com, gonzalo.zeballos@salud.madrid.org (G. Zeballos Sarrato).

◇ Los miembros del Grupo de Reanimación Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología (GRN-SENeo) se presentan en el Anexo 1.

KEYWORDS

Resuscitation;
Stabilisation;
Transition support;
Newborn;
International Liaison
Committee on
Resuscitation;
European
Resuscitation
Council;
International
Recommendations;
2015

Changes in the international recommendations on neonatal stabilisation and resuscitation (2015)

Abstract The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) recommendations provide a universal guide of measures to support the transition and resuscitation of newborn after their birth. This guide is expected to be adapted by local groups or committees on resuscitation, according to their own circumstances.

The objective of this review is to analyse the main changes, to discuss several of the controversies that have appeared since 2010, and contrasting with other national and international organisations, such as European Resuscitation Council (ERC), American Heart Association (AHA), or the Australian-New Zealand Committee on Resuscitation (ANZCOR). Thus, the Neonatal Resuscitation Group of the Spanish Society of Neonatology (GRN-SENeo) aims to give clear answers to many of the questions when different options are available, generating the forthcoming recommendations of our country to support the transition and/or resuscitation of a newborn after birth, safely and effectively.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En octubre de 2015, el International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR)¹ (tabla 1) actualizó y publicó las normas internacionales de reanimación, tras revisar la evidencia sobre diferentes temas controvertidos. Como en las anteriores recomendaciones del 2010², el GRN-SENeo ha preparado un documento que analiza los principales cambios desde 2010, revisando la evidencia en las opciones de actuación, especialmente en temas controvertidos. Surgen así las actuales recomendaciones en estabilización y reanimación neonatal de nuestro país. Son una extensión de las guías publicadas por el ERC³, AHA⁴, ANZCOR⁵. Se aportan algoritmos y unas actuaciones precisas en cada una de las secciones donde hay temas con respuestas abiertas o controvertidas, y va dirigido a profesionales que intervienen en la estabilización del recién nacido (RN) en paritorio.

Algoritmos de reanimación neonatal

El algoritmo de reanimación neonatal completa de SENeo refleja gráficamente la secuencia de actuación en la reanimación de un RN en paritorio (fig. 1), incorporando aspectos de versiones internacionales.

Tabla 1 Delegaciones participantes del ILCOR

American Heart Association (AHA)
European Resuscitation Council (ERC)
Heart and Stroke Foundation of Canada (HSFC)
Australian and New Zealand Committee on Resuscitation (ANZCOR)
Resuscitation Councils of Southern Africa (RCSA)
Inter American Heart Foundation (IAHF)
Resuscitation Council of Asia (RCA, miembros actuales Japón, Corea, Singapur, Taiwán)

- Del algoritmo del ERC se incorpora el mantenimiento de la temperatura desde el inicio y la petición de ayuda durante el proceso.
- De AHA e ILCOR se incluye el «minuto de oro», que comprende medidas de estabilización y evaluación inicial, inicio de ventilación con presión positiva intermitente (VPPI) y monitorización mediante pulsioximetría preductal y ECG.
- De ERC y AHA, se incorpora: comunicación con la familia del presumible desarrollo del parto, comprobación del material y asignación de roles del personal (*briefing*).
- Se destaca visualmente el retraso del pinzamiento del cordón en RN que no precisan estabilización.

En este artículo, se detallan otros algoritmos realizados por el GRN-SENeo sobre situaciones clínicas especiales: prematuro y RN con líquido amniótico meconial (LAM).

Principales cambios y novedades ILCOR 2015 respecto a 2010

Soporte a la transición

Durante la transición de la vida intrauterina a la extrauterina, el RN puede requerir cuidados de rutina o medidas de estabilización inicial («soporte a la transición»), hecho este que se distingue de las «medidas de reanimación».

Pinzamiento tardío del cordón umbilical

En el pinzamiento tardío del cordón umbilical (PTC) se aconseja retrasar 30-60 s en RN a término y prematuros que no necesitan reanimación. No hay suficiente evidencia para utilizar el ordeño como alternativa, contraindicándolo en <28 semanas de gestación (SG) por falta de evidencia para la seguridad. Se resalta el «minuto de oro» para realizar los

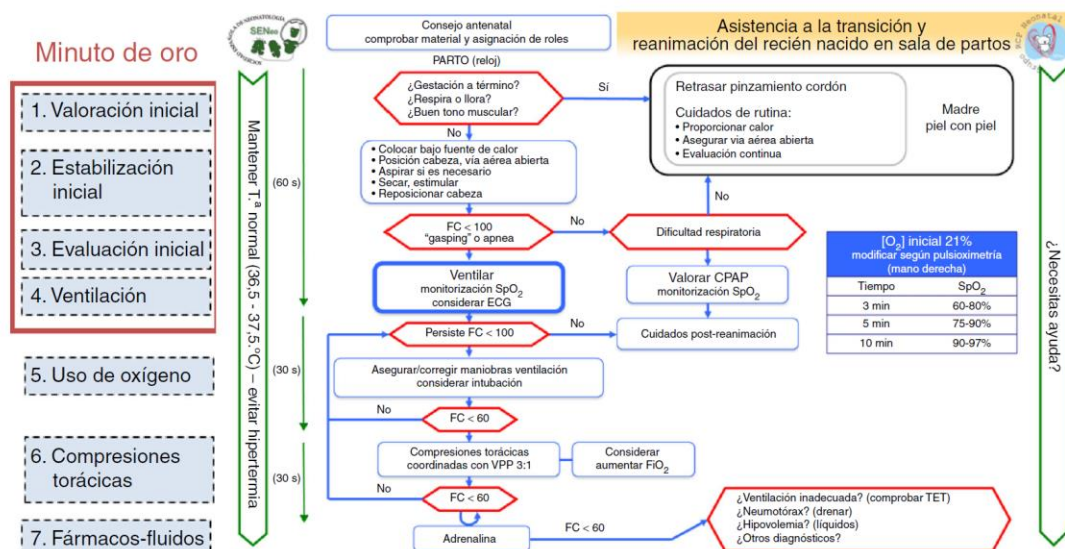


Figura 1 Algoritmo de reanimación del recién nacido a término.

pasos iniciales, evaluar el estado del RN y no retrasar el inicio de la ventilación en caso de precisarla.

Temperatura corporal del recién nacido

Se recomienda mantenerla entre 36,5-37,5 °C en RN no asfícticos después de nacer y durante el ingreso.

Sistemas de monitorización

Se analiza el ECG para estimar de forma más precoz y precisa la frecuencia cardíaca (FC) y facilitar la toma de decisiones.

Recién nacido con líquido amniótico teñido de meconio

En RN deprimidos no está recomendada de forma rutinaria la intubación y aspiración traqueal: se limita exclusivamente ante sospecha de obstrucción traqueal. El énfasis se dirige a iniciar la ventilación dentro del primer minuto de vida.

Aire/oxígeno

En RN a término se mantiene el uso inicial de aire ambiente. En prematuros de <32 SG, se recomiendan concentraciones bajas de oxígeno si presentan dificultad respiratoria (21 al 30%). Cabe considerar incrementar su concentración, si a pesar de una ventilación efectiva la oxigenación se mantiene en rangos inadecuados⁶.

Presión positiva continua en la vía aérea

Aumenta la evidencia en recomendarla a prematuros de <30 SG que respiran espontáneamente y presentan dificultad

respiratoria para prevenir la intubación y la ventilación mecánica.

Presión positiva al final de la espiración

El uso de la presión positiva al final de la espiración (PEEP) se recomienda en prematuros ventilados.

Existen muchas controversias en la asistencia inicial del RN: reanimación en el límite de la viabilidad, Apgar 0 a los 10 min de reanimación como predictor de morbilidad, monitorización de función respiratoria, capnografía o uso clínico de insuflación sostenida (IS), entre otros, y se proponen diferentes estudios aleatorizados.

Asistencia a la transición y reanimación neonatal

La mayoría de los RN (85%) solo van a precisar cuidados de rutina (PTC y contacto materno «piel con piel»). Ante determinadas situaciones patológicas, la transición feto-neonatal puede comprometerse y desembocar en una situación de asfixia perinatal, manifestándose en el RN en forma de apnea, bradicardia e hipotensión. En este punto nuestra actuación es necesaria mediante la realización de medidas de estabilización inicial. El proceso global representa un verdadero «soporte a la transición del RN» que debe distinguirse de las intervenciones que restauran funciones vitales o «maniobras de reanimación».

Comunicación, anticipación y preparación (recursos humanos y material)

Es novedoso mencionar explícitamente³ la planificación de la actuación del equipo reanimador, el asesoramiento prenatal familiar, sus preferencias y su implicación en la

toma de decisiones mediante una aproximación pronóstica lo más objetiva y actualizada posible. Este hecho incluye el redireccionamiento del cuidado (*redirection of care*) y puesta en marcha, si fuera preciso, de medidas de cuidados paliativos perinatales (bienestar, acompañamiento y duelo). Cada hospital debe asumir sus propias capacidades sin que el RN sufra riesgos adicionales.

La comunicación entre el equipo obstétrico y neonatal permite «preparar» un entorno seguro: conocer la situación y factores de riesgo (anticipación), preparar el material necesario (*check-list*), el equipo humano (distribuyendo roles: coordinador y ayudantes) y la valoración global de nuestra actuación mediante análisis reflexivo del tipo *debriefing* que optimice el trabajo en equipo. El GRN-SENeo propone un esquema de asignación de roles (fig. 2) entre los reanimadores⁷. Es importante mantener una actitud tranquila, comunicación clara en bucle cerrado y aportaciones abiertas (técnica estructurada SBAR). En cuanto al número de reanimadores, ante un RN de riesgo, al menos uno debe estar entrenado en reanimación neonatal completa y de presencia física. En situaciones de alto riesgo o especiales, deben ser al menos 2 reanimadores y un asistente. La reanimación debería realizarse en el mismo paritorio, con todo el material para resolver cualquier situación de riesgo¹.

Acertadamente, el ERC-2015 aborda la atención y planificación del parto domiciliario, a pesar de la variedad entre países. De presencia física se debe incluir un profesional entrenado en reanimación completa y otro en reanimación inicial. Deben existir limitaciones a tales partos (conocidas por los padres), como el riesgo de complicaciones (materna o neonatal) o que la distancia a un centro hospitalario dificulte una adecuada asistencia si surgen complicaciones³.

Evaluación y estabilización inicial

Temperatura

La temperatura del RN sin asfisia tras el nacimiento debe mantenerse entre 36,5 y 37,5 °C, hecho muy importante a

menor edad gestacional (EG). El procedimiento «piel con piel» con valoración continua del RN es preferible a cualquier otra fuente de calor, al evitar pérdidas de calor de 50-90% y favorecer el vínculo materno.

Retraso del pinzamiento de cordón y ordeño (*milkling*)

En RN que no necesitan reanimación se recomienda el PTC (30-60 s)². No hay datos suficientes que permitan recomendarlo en RN que si la precisan, ni evidencias para utilizar el ordeño (3 veces, 20 cm de cordón umbilical, RN a nivel del introito) como alternativa. El único estudio clínico, publicado recientemente, aleatoriza prematuros de <32 SG nacidos por cesárea, y muestra una mejoría del flujo sistémico tras el ordeño frente al PTC, no presente en nacidos por vía vaginal⁸. El problema de los estudios de PTC es que no están diseñados ventilando el pulmón primero y pinzando el cordón umbilical después. Katheria et al. describen sus recomendaciones del PTC con ventilación previamente al pinzamiento⁹. Ensayos clínicos en curso con estabilización pulmonar previamente al PTC y resultados del neurodesarrollo de los realizados, ayudarán en próximas recomendaciones.

Monitorización de la frecuencia cardíaca

El ECG de 3 derivaciones es el método más rápido y preciso para detectar la FC¹⁰. No obstante, hay que interpretar con prudencia datos precoces y evitar medidas de reanimación innecesarias, especialmente en prematuros extremos, en los que el pinzamiento inmediato del cordón, previo a la estabilización pulmonar, produce bradicardia transitoria (<100 lpm), que mejora tras la aireación pulmonar¹¹. El uso del ECG complementa la pulsioximetría y la auscultación, sin eliminarlas, para evaluar, respectivamente, oxigenación y ventilación. La recomendaciones ILCOR¹ no resuelven el orden de la monitorización; puede establecerse

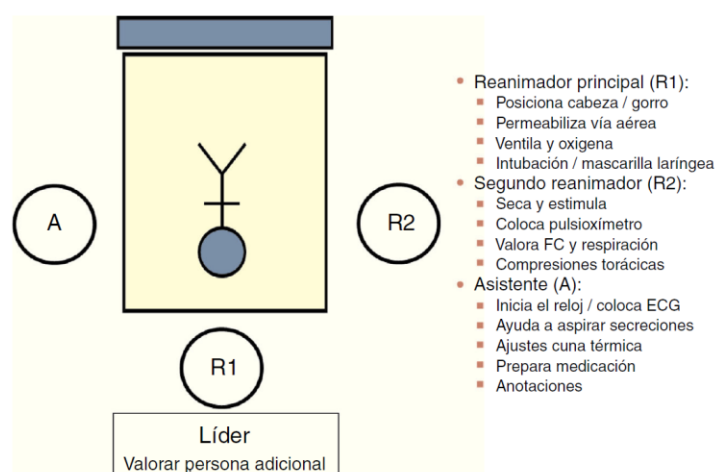


Figura 2 Distribución de roles en reanimación neonatal.

que el segundo reanimador asume las siguientes tareas: auscultación, colocación del pulsioxímetro y posteriormente del ECG para aumentar la precisión de la monitorización.

Ventilación y oxigenación

Alrededor del 5% de los RN no inician los esfuerzos respiratorios adecuados tras las maniobras de estabilización: se aplican VPPI antes del minuto de vida y se dispone de tiempo adicional en caso de ventilación ineficaz. Un 2% precisarán intubación para optimizarla.

Con base en la FC y en la respiración, tras la estabilización inicial, clasificamos la actuación en el RN (fig. 1)⁴. No es necesario aspirar secreciones orofaríngeas rutinariamente, solamente si causan obstrucción: sonda de aspiración 8-10 French, presión <100 mmHg, 5 s máximo, primero boca y después nariz. Aspiraciones más enérgicas pueden producir retraso en el inicio de la respiración, espasmo laríngeo y bradicardia vagal.

Ventilación

Los parámetros ventilatorios necesarios para establecer una capacidad residual funcional (CRF) efectiva no se han determinado clínicamente. Los dispositivos de monitorización de función respiratoria y capnografía ofrecen información muy valiosa del volumen corriente: pueden optimizar la ventilación, evitar volutrauma o barotrauma y detectar eventos adversos¹². Se requieren estudios para determinar el volumen corriente según la EG y poder fijarlo como parámetro objetivo¹³, adecuando la presión inspiratoria, y así minimizar el daño en la estabilización neonatal.

Se han revisado las diferentes mejoras para establecer una adecuada CRF o volumen pulmonar, y se han abierto debates sobre la monitorización del volumen corriente administrado durante la reanimación de RN prematuros^{1,14}.

Por otro lado, se ha evaluado la eficacia de IS con tiempos inspiratorios prolongados para establecer una mejor CRF en la transición del RN sin respiración espontánea¹⁵. Nuestro algoritmo no incluye la IS al no cambiar la incidencia de morbilidades a largo plazo, aumentar la incidencia de neumotórax¹⁶ y al faltar una forma de administración estandarizada¹⁷ a pesar de que experimentalmente es eficaz¹⁵ (su uso se acepta en el contexto de investigación) y de que clínicamente disminuye la intubación y necesidad de ventilación mecánica en las primeras 72 h de vida¹⁶.

En neonatos a término con respiración espontánea y distres respiratorio se propone el uso de presión positiva continua en la vía aérea, aunque faltan datos sobre su eficacia, incluso se ha alertado sobre los peligros de su uso excesivo en esta edad.

Dispositivos

Según ILCOR¹, no existe evidencia para recomendar un determinado dispositivo ventilatorio (tubo-T vs. diferentes bolsas). Ante la imposibilidad de intubación y tras fracasar la VPPI, la mascarilla laríngea se recomienda para la reanimación de RN de ≥ 34 SG. Futuros estudios podrían evaluarla

como primera interfase, que disminuye la necesidad de intubación¹⁸.

Oxigenación

El uso del pulsioxímetro se establece en todo RN cuya situación clínica prevea necesidad de reanimación o presente cianosis central persistente.

El ERC³ determina los valores diana de oxigenación en el p25 de la SatO₂ normal durante los primeros 10 min de vida⁶, similares a AHA⁴. Un reciente ensayo clínico mostraba mayor mortalidad en el subgrupo de <29 SG reanimado con aire ambiente (16,2%) frente al grupo reanimado con O₂ al 100% (6%; p = 0,013)¹⁹. Un estudio de cohortes retrospectivo muestra un mayor riesgo de daño neurológico severo o mortalidad en ≤ 27 SG tras el cambio en 2006 de la práctica de iniciar reanimación con altas concentraciones de O₂ (100%) frente a concentraciones intermedias (21-40%)²⁰. Tras las recomendaciones, han surgido otros análisis sobre FiO₂ inicial desde otros grupos^{21,22} para grandes prematuros, así como su regulación tras iniciar la administración de oxígeno. En RN prematuros, ante la falta de ensayos clínicos con muestras representativas, debemos ser cautelosos al iniciar la reanimación con aire ambiente y con los valores diana de SatO₂ preductal que determinan los ajustes de FiO₂ en ellos. El GRN-SENeo ha fijado el valor mínimo de SatO₂ por encima del p15 del nomograma⁶ en los primeros 5 min de vida.

Compresiones torácicas

Con relación a la técnica de compresiones torácicas (CT), la posición de los reanimadores respecto al RN debe ser latero-inferior. Nuevos métodos como el pulgar-índice no superan a la de los 2 pulgares (fig. 3)¹.

Se sigue manteniendo un ratio 3:1 (CT/ventilaciones), por el frecuente origen respiratorio de la bradicardia²³. El incremento de oxígeno durante las CT es controvertido. Experimentalmente, altas concentraciones de oxígeno no parecen beneficiosas para restablecer la circulación espontánea y solo en un estudio mejoran la supervivencia, asociando daño neuronal¹. Si tras la ventilación efectiva con baja FiO₂ es necesario realizar CT, puede ser razonable incrementar dicha FiO₂ para optimizar la oxigenación, regulándola guiados por pulsioximetría tras una FC >60/min.

Cuidados posreanimación (temperatura, glucosa)

Glucosa

Según la evidencia disponible, no hay datos para recomendar un rango específico de glucemia asociado con menor daño neurológico tras la reanimación por asfixia. Sussman et al. indican un límite inferior de 60 mg/dL²⁴.

En estudios con neonatos²⁵ y en experimentales con modelos neonatales asfícticos²⁶ la hipoglucemia se ha asociado con evolución neurológica adversa y menor supervivencia. Diversos estudios determinan que la hiperglucemia



Figura 3 Compresiones torácicas con la técnica de los 2 pulgares.

en RN hipóxicos no se asocia a un efecto dañino, y que incluso puede tener un efecto protector^{25,27}. No obstante, un estudio reciente con 528 RN de >35 SG muestra un daño en el neurodesarrollo con glucemias elevadas, incluso dentro de rango (47-150 mg/dL)²⁸. En RN asfícticos, la administración de glucosa en perfusión debe ser iniciada durante la estabilización para mantener el rango de glucemia entre 47 y 150 mg/dL.

Temperatura al ingreso

En niños no asfícticos es un fuerte predictor de morbilidad e indicador de calidad en todas las EG, especialmente en prematuros. Hay evidencia de relación dosis efecto sobre la mortalidad, con un aumento del riesgo de al menos el 28% por cada $^{\circ}\text{C}$ por debajo de $36,5^{\circ}\text{C}$ de temperatura al ingreso²⁹. El nuevo algoritmo refleja mantener la temperatura axilar al ingreso de $36,5$ a $37,5^{\circ}\text{C}$, evitando hipertermia e hipotermia¹.

Cuidados en hipotermia inducida

Las guías internacionales de reanimación neonatal, salvo las de AHA⁴, no especifican la EG a partir de la cual estaría indicada. Todas coinciden en que en encefalopatía hipóxica isquémica moderada/grave hay que seguir protocolos claramente definidos y consistentes utilizados en los ensayos clínicos aleatorizados. En nuestro medio, desde 2011 (guías de estándares nacionales para neuroprotección³⁰, programas multicéntricos nacionales³¹), así como metaanálisis y diferentes ensayos clínicos³², indican e incluyen a los RN de ≥ 35 SG. Su beneficio neuroprotector es tiempo-dependiente, por lo que debe iniciarse hipotermia pasiva entre 33 y 34°C central ante un paciente susceptible³³. La hipotermia activa debe iniciarse antes de las 6 h de vida, pero iniciada antes de 3 h de vida marca un cambio en el pronóstico, sobre todo en los casos más graves³⁴. La novedad es que puede ser aplicada en países y entornos con pocos recursos^{1,3}.

Situaciones clínicas especiales

Prematuridad

Se muestra el algoritmo de reanimación del prematuro menor de 32 SG elaborado por el GRN-SENeo (fig. 4).

Scores pronósticos: ILCOR 2015 revisa, para <25 SG, el uso conveniente de un score pronóstico, en lugar de solo la EG, para estimar la probabilidad de supervivencia al mes y a los 18-22 meses de vida. No existe evidencia suficiente para demostrar su valor pronóstico³⁵. Es razonable considerar otras variables como el peso fetal estimado, sexo, corticoides prenatales, oligoamnios, gestación única o múltiple, antecedentes de corioamnionitis, nivel de cuidados del centro y guías de actuación.

Temperatura: la estabilización térmica es esencial, durante el parto (temperatura ambiental de $23-25^{\circ}\text{C}$ en paritorio, cuna térmica precalentada, envoltorios de polietileno, gorrito), el ingreso y la estabilización.

Administración de oxígeno: se limita el inicio de FiO_2 con aire ambiente a los ≥ 30 SG y <30 SG sin distrés, aumentando a 0,3 en estos últimos pacientes cuando presentan distrés. Los valores diana de SatO_2 preductal aumentan por encima del p10 en los primeros 3 min de vida²¹, considerando un valor normal 60% (p15).

Insuflación sostenida (>5 s): no se recomienda su uso en RN pretérmino sin respiración espontánea, pero una IS puede ser considerada en circunstancias clínicas individualizadas.

PEEP: el uso de PEEP es beneficioso para el RN prematuro en apnea que requiere VPPI; se requieren más estudios aleatorizados que evalúen sus beneficios.

Milking: en <28 SG se contraindica; no hay datos de seguridad ni efectos favorables a largo plazo.

Manejo de la vía aérea en presencia de líquido meconial (fig. 5)

La intubación y succión intratraqueal profiláctica de RN no vigorosos con LAM fue controvertida en las recomendaciones del 2010. Un reciente estudio clínico llevado a cabo en India por Chettri et al.³⁶ aborda dicha cuestión. Se aleatorizó a 122 pacientes en 2 grupos: intubación y VPPI vs. aspiración endotraqueal seguido de VPPI. Un estudio similar en India fue presentado en su Congreso de las Sociedades Académicas de Pediatría 2014³⁷. Ninguno de los 2 estudios encuentran diferencias entre grupos. Las recomendaciones ILCOR quedan abiertas a 3 opciones de tratamiento: «considerar en algunos casos sin que sea de rutina, considerarlo solo si se sospecha obstrucción o bien en contra de la recomendación»^{1,3,4,38}. Nuestro grupo recomienda que la intubación traqueal no debe ser rutinaria en RN no vigoroso con LAM y se debe seguir el mismo algoritmo general. Puede considerarse visualización y aspiración orotraqueal si hay signos de obstrucción de la vía aérea por meconio a pesar de haber iniciado la ventilación, si el reanimador es experto en intubación. No se aconsejan intubaciones repetidas y lo más importante es no retrasar las medidas de reanimación, con especial énfasis en iniciar la ventilación en el primer minuto de vida (fig. 5).

Documento descargado de <http://www.analesdepediatria.org> el 13/02/2017. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Adaptación novedades RCP neonatal 2015

51.e7

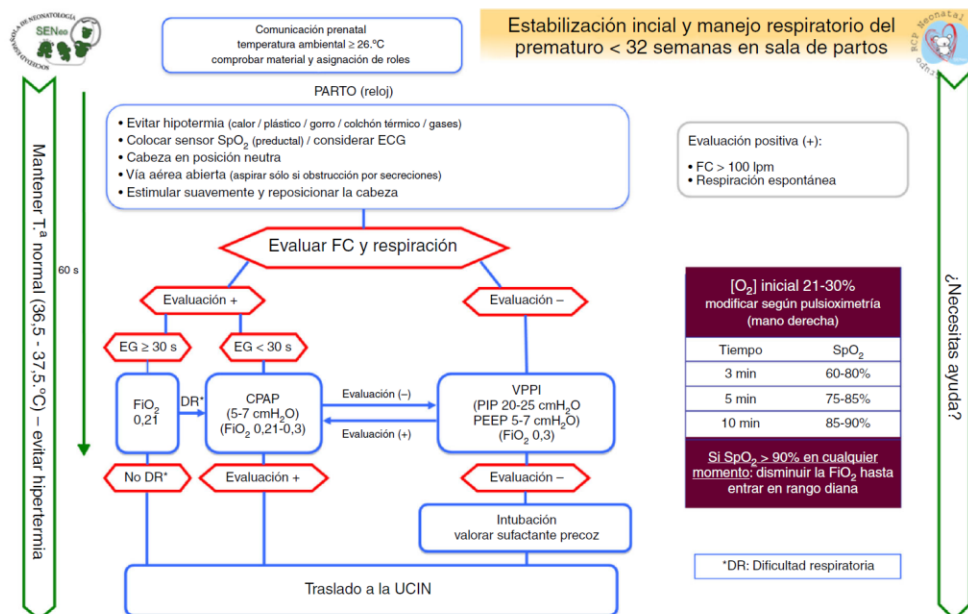


Figura 4 Algoritmo de reanimación del prematuro menor de 32 semanas de gestación.

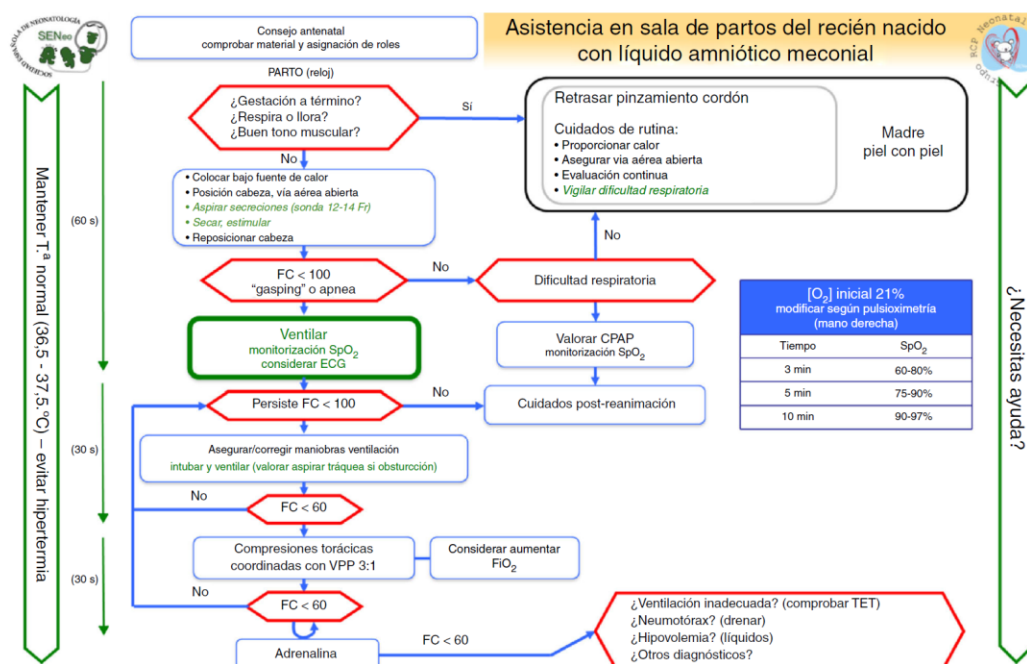


Figura 5 Algoritmo de reanimación del recién nacido no vigoroso con líquido amniótico meconial.

Aspectos éticos. Límite de la viabilidad

En los casos con pronóstico incierto o supervivencia en el límite, con una morbilidad y secuelas altas, se recomienda individualizar la actuación y, si ha podido realizarse entrevista y se ha obtenido la aprobación de los padres, valorar si iniciar reanimación o abstención terapéutica con cuidados de bienestar. Cuando esta situación se refiere a una gestación entre la 23^{0/7} y la 23^{6/7}SG, deberían ser consideradas otras circunstancias perinatales³⁹.

En menores de 23 SG y recién nacidos con cromosomopatías letales o malformaciones congénitas graves¹ debe establecerse la abstención terapéutica, iniciando medidas de bienestar/cuidados paliativos. En $\geq 24^{0/7}$ SG la actitud en principio es activa, aunque es fundamental, en la toma de decisiones, la información y opinión de los padres tras aportarles los datos de supervivencia de la SENEo, así como los datos de morbilidad propios del hospital.

Otro aspecto importante se refiere a la suspensión de la reanimación, si el Apgar inicial y tras 10 min es de 0⁴⁰. ILCOR 2015 indica que debería individualizarse teniendo en cuenta factores como lugar de nacimiento, recursos materiales, experiencia del equipo, posibilidad de hipotermia inducida y la comunicación familiar.

Existe un gran vacío documental y asistencial en el proceso de atención a la periviabilidad y sobre el concepto de cuidado paliativo perinatal, que este grupo considera dentro de nuestras competencias profesionales. Se hace necesario un protocolo de actuación: calor, analgesia y sedación, acompañamiento e información continua y detallada a los padres, permitir que estén con su hijo el tiempo que ellos precisen y como deseen (arropamiento, acompañamiento familiar, asesores espirituales o religiosos...) y favorecer un lugar apropiado con intimidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

ANEXO 1. Grupo de Reanimación Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología (GRN-SENeO)

Motserrat Izquierdo Renau (Hospital Sant Joan de Déu-Hospital Clínic), Asunción Pino Vázquez (Hospital Clínic Universitario de Valladolid), Eva González Colmenero (Hospital Álvaro Cunqueiro de la Estructura Organizada de Xestión Integrada de Vigo), César W. Ruiz Campillo (Hospital Vall d'Hebron de Barcelona), Dolores Elorza Fernández (Hospital Universitario La Paz, Madrid), Miguel Sánchez Mateos (Hospital Universitario Puerta de Hierro de Mahadonha, Madrid), Alejandro Ávila Álvarez (Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña), Elena García Victori (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla) y Máximo Vento Torres (Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia; Facultad de Medicina, Universidad de Valencia).

Bibliografía

1. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Wyckoff MH, Aziz K, Guinsburg R, et al. Part 7: Neonatal resuscitation: 2015 International

- Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2015;132 16 Suppl 1:S204-41.
2. Iriondo M, Szylt E, Vento M, Burón E, Salguero E, Aguayo J, et al. Adaptación de las recomendaciones internacionales sobre reanimación neonatal 2010: comentarios. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75:203, e1-203.e14.
3. Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Uriesberger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation*. 2015;95:249-63.
4. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, et al. Part 13: Neonatal resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132 18 Suppl 2:S543-60.
5. Welcome to the Australian and New Zealand Resuscitation Council (ARC) [Internet]. Australian Resuscitation Council. 2016 [consultado 29 Feb 2016]. Disponible en: <http://resus.org.au/>
6. Dawson JA, Kamlin CO, Vento M, Wong C, Cole TJ, Donath SM, et al. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics*. 2010;125:e1340-7.
7. Grupo de Reanimación Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología. Manual de reanimación neonatal. 3.ª ed. Madrid: Ergon; 2012.
8. Katheria AC, Truong G, Cousins L, Oshiro B, Finer NN. Umbilical cord milking versus delayed cord clamping in preterm infants. *Pediatrics*. 2015;136:61-9.
9. Katheria A, Rich W, Finer N. Optimizing care of the preterm infant starting in the delivery room. *Am J Perinatol*. 2016;33:297-304.
10. Van Vonderen JJ, Hooper SB, Kroese JK, Roest AA, Narayan IC, van Zwet EW, et al. Pulse oximetry measures a lower heart rate at birth compared with electrocardiography. *J Pediatr*. 2015;166:49-53.
11. Polglase GR, Dawson JA, Kluckow M, Gill AW, Davis PG, Te Pas AB, et al. Ventilation onset prior to umbilical cord pinzamiento (physiological-based cord pinzamiento) improves systemic and cerebral oxygenation in preterm lambs. *PLoS One*. 2015;10:e0117504.
12. Schmölder GM, Morley CJ, Wong C, Dawson JA, Kamlin CO, Donath SM, et al. Respiratory function monitor guidance of mask ventilation in the delivery room: A feasibility study. *J Pediatr*. 2012;160:377-81, e2.
13. Polglase GR, Tingay DG, Bhatia R, Berry CA, Kopotic RJ, Kopotic CP, et al. Pressure- versus volume-limited sustained inflations at resuscitation of premature newborn lambs. *BMC Pediatr*. 2014;14:43.
14. ILCOR CoSTR Conversations Disqus [Internet]. Disqus. 2016 [consultado 29 Feb 2016]. Disponible en: <https://disqus.com/home/forum/ahapico/>
15. Te Pas AB, Siew M, Wallace MJ, Kitchen MJ, Fouras A, Lewis RA, et al. Establishing functional residual capacity at birth: The effect of sustained inflation and positive end-expiratory pressure in a preterm rabbit model. *Pediatr Res*. 2009;65:537-41.
16. Lista G, Boni L, Scopesi F, Mosca F, Trevisanuto D, Messner H, et al. Sustained lung inflation at birth for preterm infants: A randomized clinical trial. *Pediatrics*. 2015;135:e457-64.
17. Schmölder GM, Kumar M, Aziz K, Pichler G, O'Reilly M, Lista G, et al. Sustained inflation versus positive pressure ventilation at birth: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100:F361-8.
18. Trevisanuto D, Cavallin F, Nguyen LN, Nguyen TV, Tran LD, Tran CD, et al. Supreme laryngeal mask airway versus face mask during neonatal resuscitation: A randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2015;167:286-91, e1.
19. Oei JL, Wright IM, Craven P, Saugstad OD, Coates E, Tarnow-Mordi WO. Targeted oxygen in the resuscitation of preterm

Documento descargado de <http://www.analesdepediatria.org> el 13/02/2017. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Adaptación novedades RCP neonatal 2015

51.e9

- infants and their developmental outcomes (Torbido): A randomized controlled study. *EPAS*. 2015; 3130-2.11.
20. Rabi Y, Lodha A, Soraisham A, Singhal N, Barrington K, Shah PS. Outcomes of preterm infants following the introduction of room air resuscitation. *Resuscitation*. 2015;96:252-9.
 21. Vento M, Schmölzer G, Cheung P-Y, Finer N, Solevåg AL, Oei JL, et al. What initial oxygen is best for preterm infants in the delivery room? A response to the 2015 neonatal resuscitation guidelines. *Resuscitation*. 2016;101:e7-8.
 22. Manja V, Lakshminrusimha S, Cook DJ. Oxygen saturation target range for extremely preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2015;169:332-40.
 23. Hemway RJ, Christman C, Perlman J. The 3:1 is superior to a 15:2 ratio in a newborn manikin model in terms of quality of chest compressions and number of ventilations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98:F42-5.
 24. Sussman CB, Weiss MD. While waiting: Early recognition and initial management of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Adv Neonatal Care Off J Natl Assoc Neonatal Nurses*. 2013;13, 415-423-425.
 25. Nadeem M, Murray DM, Boylan GB, Dempsey EM, Ryan CA. Early blood glucose profile and neurodevelopmental outcome at two years in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *BMC Pediatr*. 2011;11:10.
 26. Park WS, Chang YS, Lee M. Effects of hyperglycemia or hypoglycemia on brain cell membrane function and energy metabolism during the immediate reoxygenation-reperfusion period after acute transient global hypoxia-ischemia in the newborn piglet. *Brain Res*. 2001;901(1-2):102-8.
 27. Van der Lugt NM, Smits-Wintjens VEJ, van Zwieten PHT, Walther FJ. Short and long term outcome of neonatal hyperglycemia in very preterm infants: A retrospective follow-up study. *BMC Pediatr*. 2010;10:52.
 28. McKinlay CJ, Alsweiler JM, Ansell JM, Anstice NS, Chase JG, Gamble GD, et al. Neonatal glycemia and neurodevelopmental outcomes at 2 years. *N Engl J Med*. 2015;373:1507-18.
 29. Lyu Y, Shah PS, Ye XY, Warre R, Piedboeuf B, Deshpandey A, et al. Association between admission temperature and mortality and major morbidity in preterm infants born at fewer than 33 weeks' gestation. *JAMA Pediatr*. 2015;169:e150277.
 30. Blanco D, García-Alix A, Valverde E, Tenorio V, Vento M, Cabañas F, et al. Neuroprotection with hypothermia in the newborn with hypoxic-ischaemic encephalopathy. Standard guidelines for its clinical application. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75:341, e1-e20.
 31. Arnáez J, Vega C, García-Alix A, Gutiérrez EP, Caserio S, Jiménez MP, et al. Multicenter program for the integrated care of newborns with perinatal hypoxic-ischemic insult (ARAHIP). *An Pediatr (Barc)*. 2015;82:172-82.
 32. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD003311.
 33. Daetwyler K, Brotschi B, Berger TM, Wagner BP. Feasibility and safety of passive cooling in a cohort of asphyxiated newborn infants. *Swiss Med Wkly*. 2013;143:w13767.
 34. Thoresen M, Tooley J, Liu X, Jary S, Fleming P, Luyt K, et al. Time is brain: Starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology*. 2013;104:228-33.
 35. Medlock S, Ravelli ACJ, Tamminga P, Mol BWM, Abu-Hanna A. Prediction of mortality in very premature infants: A systematic review of prediction models. *PLoS One*. 2011;6:e23441.
 36. Chettri S, Adhisivam B, Bhat BV. Endotracheal suction for nonvigorous neonates born through meconium stained amniotic fluid: A randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2015;166:1208-13, e1.
 37. Nangia S, Sunder SS, Tiwari S, Saili A. Role of endotracheal suction on the occurrence of meconium aspiration syndrome (MAS) in non-vigorous meconium stained neonates—a randomized controlled trial. *E-PAS*. 2014;4680, 1.
 38. Vain NE, Musante GA, Mariani GL. Meconium stained newborns: Ethics for evidence in resuscitation. *J Pediatr*. 2015;166:1109-12.
 39. Iriondo M, Izquierdo M, Salguero E, Aguayo J, Vento M, Thió M, et al. Five years after the Spanish neonatal resuscitation survey. Are we improving? *An Pediatr (Barc)*. 2016;84:260-70.
 40. Natarajan G, Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, Bann CM, McDonald SA, et al. Apgar scores at 10 min and outcomes at 6-7 years following hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98:F473-9.

